

財團 癌 研 究 會 編 纂
法 人

癌

第三十四卷

Founded by
K. YAMAGIWA

“GANN”

Edited by
M. NAGAYO

THE JAPANESE JOURNAL OF CANCER
RESEARCH

Volume 34

1940



Published Bi-Monthly

by

THE JAPANESE FOUNDATION FOR CANCER RESEARCH
2 CHOME NISHI-SUGAMO TOSHIMA-KU TOKYO

癌

GANN

85

11

Medical

財 國 癌 研 究 會

總裁 伏見宮博恭王殿下

副總裁 公爵近衛文麿

名譽顧問

文部大臣 橋田邦彦	男	爵 三井 高公	男	爵 岩崎小彌太
厚生大臣 金光庸夫				

顧問

文部次官 菊池豐三郎	厚生省課長 高野 六郎	東京府知事 岡田 周造
厚生次官 兒玉政介	文部省專門學務局長 永井 浩	東京市長 大久保留次郎
原田讀書會會長 久田益太郎		

財 國 癌 研 究 會 役 員

會 頭 醫學博士 長 與 又 郎

副 會 頭

醫學博士 鹽 田 廣 重 醫學博士 稻 田 龍 吉

理 事

醫學博士 南 大 曹 (理事長)	醫學博士 佐々木隆興	山本 留次
醫學博士 長與 又郎	醫學博士 男爵 高木 喜寬	鹽原 又策
醫學博士 鹽田 廣重	醫學博士 宮川 米次	醫學博士 西野忠次郎
醫學博士 稻田 龍吉	子爵 澁澤 敏三	杉山金太郎
醫學博士 木村 德衛	醫學博士 磐瀬 雄一	

監 事

男爵 森村市左衛門 今村 繁三 米山 梅吉

評議員會長 醫學博士 鹽 田 廣 重

評 議 員

醫學博士 磐 瀬 雄 一	醫學博士 芳 賀 榮 次 郎	醫學博士 大 槻 菊 男
醫學博士 稻 田 龍 吉	醫學博士 秦 清 三 郎	大 橋 新 太 郎
醫學博士 稻 垣 長 次 郎	醫學博士 八 田 善 之 進	大 倉 和 親
醫學博士 稻 畑 勝 郎	醫學博士 蓮 見 義 隆 光	小 倉 正 恒
醫學博士 今 村 荒 繁	醫學博士 西 山 忠 次 郎	小 澤 修 造
醫學博士 岩 垂 仁 亨	醫學博士 西 野 忠 三 郎	小 和 田 豐 種
醫學博士 岩 永 原 雄	醫學博士 本 田 野 五 郎	若 柿 山 沼 要 吳
醫學博士 石 石 原 忍	醫學博士 細 谷 省 吾	醫學博士 片 岡 安 郎
醫學博士 石 橋 藏 一	醫學博士 土 肥 章 司	醫學博士 金 杉 英 五
醫學博士 市 川 厚 一	醫學博士 遠 山 郁 三 助	醫學博士 川 村 添 正
醫學博士 林 林 敏 雄	醫學博士 岡 谷 知 三 郎	醫學博士 川 川 崎 榮 助
醫學博士 林 林 春 雄	醫學博士 太 田 正 雄	

The Japanese Foundation for Cancer Research

Patron

H. I. H. Prince Hiroyasu Fushimi

Second Patron

Prince Fumimaro Konoe

President

Mataro Nagayo, M. D., M. I. A.

Vice-Presidents

Hiroshige Shiota, M. D.

Ryokichi Inada, M. D., M. I. A.

Executive Committee

Daiso Minami, M. D. (Chairman)

Mataro Nagayo, M. D., M. I. A.

Hiroshige Shiota, M. D.

Ryokichi Inada, M. D., M. I. A.

Tokue Kimura, M. D.

Baron Ichizaemon Morimura

Takaoki Sasaki, M. D., M. I. A.

Baron Yoshihiro Takaki, M. D., M. R. C. S.

Shigezo Imamura

Yoneji Miyagawa, M. D.

Viscount Keizo Shibusawa

Yuichi Iwase, M. D.

Tomeji Yamamoto

Matasaku Shiobara

Chujiro Nishino, M. D.

Kintaro Sugiyama

Umekichi Yoneyama

Chairman of the Council

Hiroshige Shiota, M. D.

The Laboratories

Mataro Nagayo, M. D., M. I. A., Director of the Laboratories

Waro Nakahara, Ph. D., M. D., Head of the Division of Pathology

Sanji Kishi, Head of the Division of Chemistry

The Koraku Hospital

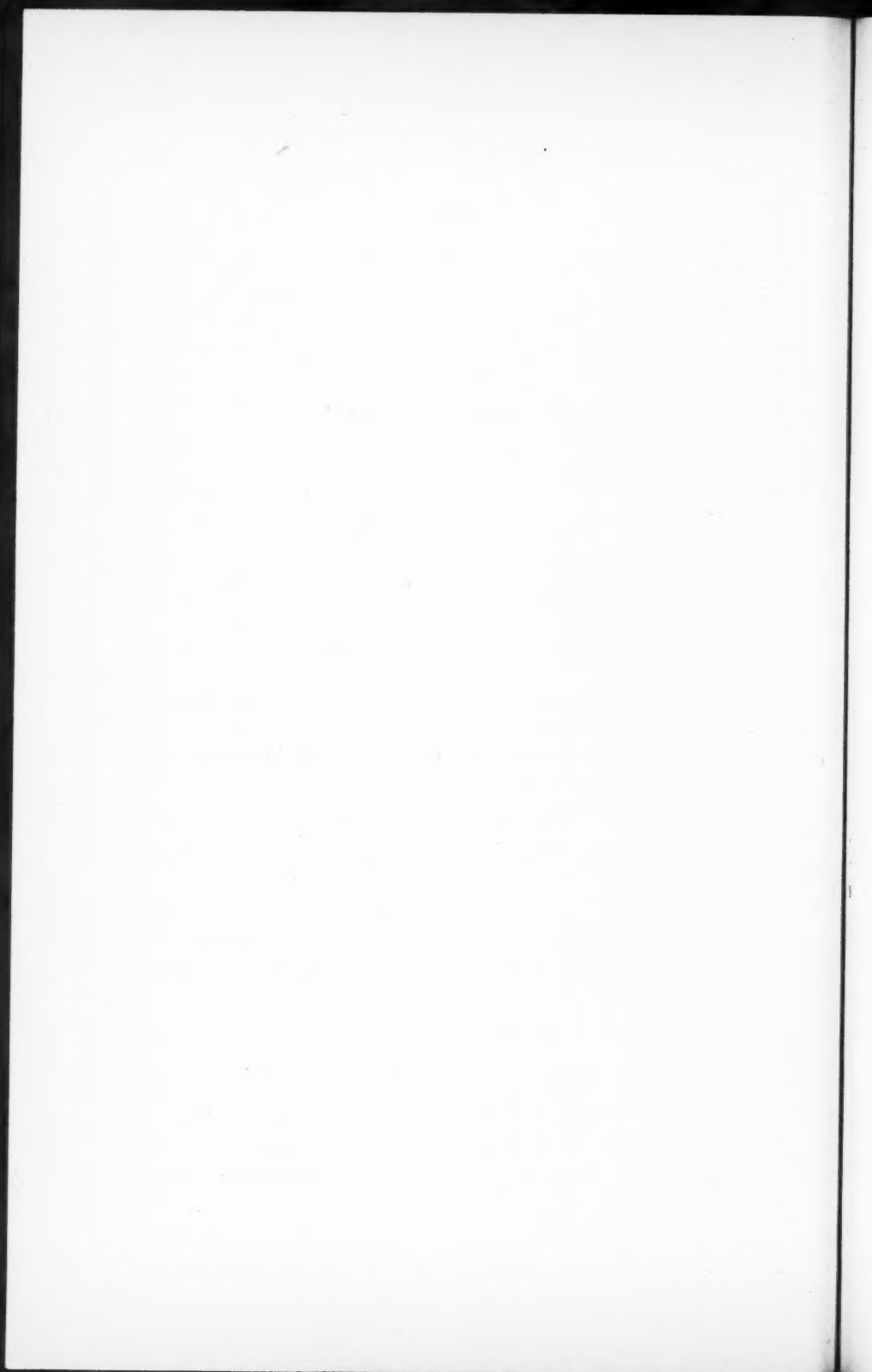
Ryokichi Inada, M. D., M. I. A., Director of the Hospital

Hojo Yamakawa, M. D., Head of the Division of Radiology

Yuzo Tazaki, M. D., Head of the Division of Internal Medicine

Masaru Kuru, M. D., Head of the Division of Surgery

Seizaburo Hata, M. D., Head of the Division of Gynecology



目 次 CONTENTS

1. NOBUJIRO TAKIZAWA: Experimentelle Erzeugung des Sarkoms bei der Maus durch die Injektion von Glucose, Fructose und Galactose. Ein Beitrag zur Frage der Histogenese des fibroplastischen Sarkoms. 1
 瀧澤 延次郎 濃厚葡萄糖液, 果糖液, Galactose 液の皮下注射に依る二十日鼠肉腫の生成實驗, 殊に纖維形成肉腫の組織發生に就て(抄録) 5
2. HIROSHI NAKAMURA, JIRO TANAKA and YOSHIJIRO YOHDA: Urinary Diagnosis of Cancer by using Albino-Salamander (Report I). 6
 中村 弘 } 腦下垂體を摘出せる「白色サンショウウヲ」による癌の尿診断
 田中 二郎 } (要旨) 11
 養田 芳次郎 }
3. NAOAKI NAGAO: Über die Fütterungsversuche mit 4'-Amino-2:3'-dimethylazoxybenzol bei weissen Ratten. 13
 長尾 直亮 大黒鼠に於ける 4'-Amino-2:3'-dimethylazoxybenzol 經口投與實驗に就て(要旨) 20
4. 伊東 祐晴 腫瘍發生に内分泌に關する實驗的研究 第2報 Prolan の肝癌發生に及ぼす影響 21
 SUKEHARU ITO: Studien über Geschwulstentstehung und innere Sekretion. Mitteilung II. Hepatomentstehung und Prolan. (Auszug) 31
5. ITSURO FUKUKEI and TSUNEICHI SHINKAWA: A Case Report of Cancer of Right Leg Resulting from Burns of the Skin. 33
 福慶逸郎 } 右側下腿火傷瘢痕より發生せる皮膚癌(要旨) 38
 新川 常一 }
6. SHIZEN KAWANAGO: Über wichtige zytologisch-histologische Befunde beim Uteruskarzinom. 39
 川中子止善 子宮癌に於ける重要な組織學的細胞學的所見に就て(抄録) 47
7. KAZUO MORI and WARO NAKAHARA: Effect of Liver Feeding on the Production of Malignant Tumors by Injections of Carcinogenic Substances. 48
 森和雄 } 癌原性物質注射による惡性腫瘍生成に及ぼす肝臓飼與の影響
 中原和郎 } (要旨) 58
8. SENJI UTZINO und TSI-TSAO CHEN: Über die autolytische Kathepsinwirkung des Sarkomgewebes. 215
 内野仙治 } 動物肉腫組織の自質分解性カテプシン作用に就きて(要旨) 229
 陳志藻 }
9. SHOZO HANAFUSA und KAZUTANE KUBOTA: Über einen Fall von Reticulosarkom des Rachens. 231

- 花房正三 } 咽頭内の Reticulosarkom の 1 例(要旨) 238
窪田一 胤 }
10. HISAO YAMASHITA, KAZUO MORI and MITUO MIWA: The Action of Ionizing Rays on Sea-Urchin. V. The Mitotic Observations on the Effects of Roentgen Rays upon the Unfertilized Eggs and Sperm. 239
- 山下久雄 } 海膽に對する放射線の作用, 第 5 報 X 線の未受精卵及精蟲
森和雄 } に及ぼす影響の細胞學的觀察(要旨) 246
三輪光雄 }
11. SHUZO MORIGAMI und NAOYOSI KASIWABARA: Feinere Zytoplasmastruktur der experimentell erzeugten Hepatomzellen. 247
- 森上修造 } 實驗的肝癌細胞の原形質微細構造(要旨) 251
柏原尙美 }
12. SANJI KISHI and WARO NAKAHARA: On Provitamin D in Experimentally Produced Rat Hepatoma. 252
- 岸三二 } 實驗的肝癌のプロビタミン D に就て(要旨) 255
中原和郎 }
13. 伊東裕晴 白鼠の白血病發生に就て 301
SUKEHARU ITO: Über die Entstehung der Leukämie bei Ratten. (Auszug) 305
14. 永原義彦 膀胱神經纖維腫症(神經鞘腫症)を伴ひたる *Recklinghausen* 氏病の稀有なる一剖檢例 309
YOSHIHIKO NAGAHARA: Eine seltener Sektionsfall von *Recklinghausenscher* Krankheit mit Neurofibromatose der Harnblase. (Auszug) 317
15. TSUNEJI ODA, SAKAE MATSUSHITA und FUSAO KUROSU: Über einen Fall vom Ovarialteratom in Begleitung von Chorioepitheliom malignum und Karzinom. 319
- 小田常治 } 惡性脈絡膜上皮腫並びに癌腫を伴へる 卵巢畸形腫の一例に就
松下榮男 } て(要旨) 325
黒須房男 }
16. 伊東正夫 } *Ewing* 氏肉腫(骨髓性細網肉腫)の一剖檢例 327
牧野汨 }
- MASAO ITOH und KIYOSHI MAKINO: Ein Sektionsfall von *Ewing-Sarkom* (Reticulosarkom des Knochenmarks). (Auszug) 339
17. 田中秋三 } β -Indolylessigsäures Kalium の二十日鼠癌發育に及ぼ
坪井澄也 } す影響に就て 346
- AKIZO TANAKA und SUMINARI TUBOI: Über den Einfluss des β -indolylessigsauren Kaliums auf das Wachstum des Mäusecarcinoms. (Auszug) 354
18. 安藤徳弘 實驗的肝癌發生に及ぼす飼料の影響 第 1 報 實驗的肝癌發生と穀物食(280 日飼養の場合) 356
TOKUHIRO ANDO: Einfluss der Futtermittel auf die experimentelle Leberkarzinomentstehung (I. Mitteilung). Experimentelle Leberkarzinomentstehung mit Getreide (Zeitdauer d. Fütterung: 280 Tage). (Auszug) 371

19. TÔRU MIYADI: Über einen Fall von grosser Nierengeschwulst beim Kaninchen.	374
宮 地 徹 家兎に於ける巨大腎臓腫瘍の一例(要旨).....	375
抄説 岸 三 二 腫瘍蛋白質の最近の化學的研究.....	60
綜説 山 川 保 城 過去五年間(1934~1939)に治療したる悪性腫瘍患者の放射線療法成績に就て	256

第三十二回癌研究會學術集談會記事

The Proceedings of the 32nd Scientific Meeting of the Japanese Foundation for Cancer Research.

長興又郎 開會の辭

MATARO NAGAYO: Opening Address	78
1. 田中龜三郎 腫瘍と銀親和性細胞に就て KAMESABURO TANAKA: Über Geschwulst und argentaffine Zellen.....	80
2. 高松英雄 腫瘍組織 Phosphatase の組織學的研究(續報) HIDEO TAKAMATSU: Histologische und biochemische Studien über die Phosphatase in den Geschwülsten (Fortsetzung).	81
3. 川中子止善 子宮癌に於ける重要なる細胞學的組織學的所見に就て SHIZEN KAWANAGO: Über wichtige Zytologisch-histologische Befunde beim Uteruskarzinom.....	84
4. 山内正通 稀有なる心筋内胚毛上皮嚢腫の1例 MASAMITI YAMAUTI: Seltener Fall einer Flimmerepithelzyste im Herzmuskel.	85
5. 村谷直久 心臓に轉移を形成せる原發性肝臓肉腫剖検例 NAOHISA MURATANI: Ein Sektionsfall von primärem Lebersarkom mit Metastase im Herzen.	87
6. 李孝璧, 橋田雅人 肝星芒細胞原發性 Retikulosarkom の1剖検例 KOSHO RI und MASATO HASHIDA: Sektionsfall eines Retikulosarkoms, primär von Lebersternzellen herkommend.	88
7. 山中シナ 4個の副肝を有する胃癌の1例 SHINA YAMANAKA: Über einen Fall von Magenkrebs mit vier Nebenlebern.	92
8. 日野太郎 腸管ポリープの研究(第1報) TARO HINO: Studien über die Darmpolypen. I. Mitteilung.	94
9. 若林修 氣管壁に瀰蔓性浸潤を起し特異なる組織像を示せる稀有なる胚芽性氣管癌腫の1例に就て OSAMU WAKABAYASHI: Über einen seltenen Fall von embryonalem Trachealkrebs, der die Trachealwand diffus infiltriert und ein eigenartiges Gewebsbild gezeigt hat.	98
10. 草野信男 胎生の肺臓腫瘍の1例に就て NOBUO KUSANO: Über einen Fall von embryonaler Lungengeschwulst.	101
11. 武藤幸治 7ヶ月の胎兒に見られた腎臓肉腫の1例 KOJI MUTO: Ein Fall von Nierensarkom bei einem siebenmonatlichen Fötus.	102

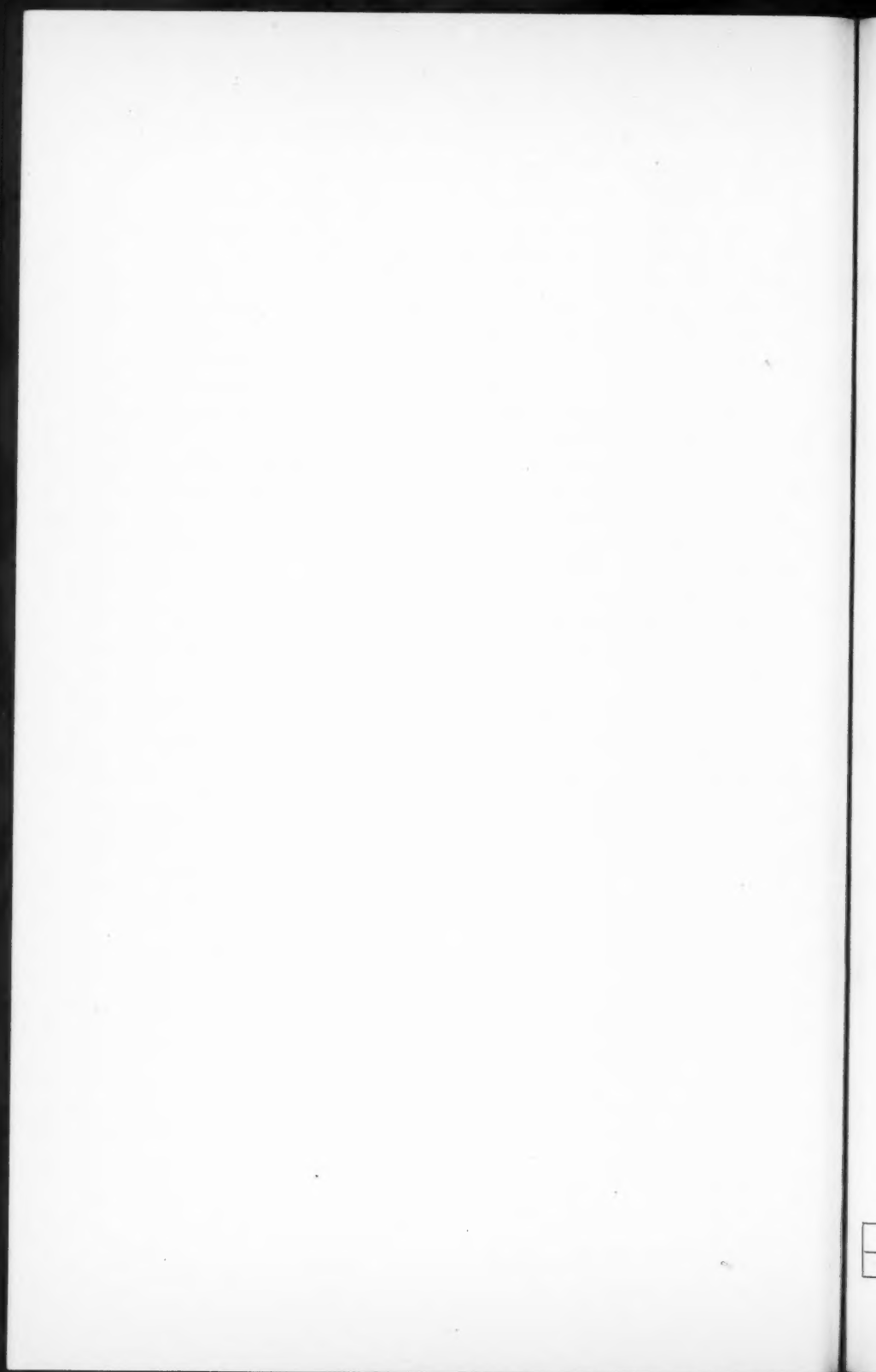
IV

12. 菅原勝三郎 腎盂より原發せる扁平上皮癌の1剖検例
KATSUSABURO SUGAWARA: An Autopsy Case of Primary Squamous Celled Carcinoma of Renal Pelvis. 104
13. 柏倉健造 峯丸乳嘴様腺状癌腫の1例
KENZO KASHIKURA: Ein Fall von papillärem Adenokarzinom des Hodens. 105
14. 有光治水 極めて廣汎なる轉移を示す原發性攝護腺癌腫の1例
HARUMI ARIMITU: Ein Fall von primärem Prostatakarzinom mit ausgedehnter Metastasenbildung. 107
15. 木村哲二 樋口一成 稀有なる子宮腫瘍の2例
TETUJI KIMURA and KAZUSIGE HIGUTI: Two Cases of Unusual Uterine Tumours. 109
16. 小田常治 惡性脈絡膜上皮腫竝に癌腫を伴へる卵巣畸腫の2例竝に該腫瘍の發生に就て
TSUNEJI ODA: Über zwei Fälle von Ovarialteratom in Begleitung von Chorioepithelioma malignum und Karzinom, sowie über die kausale Beziehung dieser beiden Tumorarten. 111
17. 濱野碩太郎, 村田良平 興味ある乳癌の1例
SEKITARO HAMANO und RYOHEI MURATA: Ein interessanter Fall von Mammakarzinom. 114
18. 久保久雄 熱河に於て得たる稀有なる巨大甲狀腺腫の1剖検例
HISAO KUBO: Ein Sektionsfall von extrem grossem Kropf in der Provinz Jehol. 115
19. 大場勝利 上皮性腫瘍及肉腫様像を伴へる甲狀腺腫瘍の1剖検例
KATSUTOSHI OHBA: Au Autopsy-Case of Thyroid Gland Tumor with Epithelial and Sarcomatous Features. 118
20. 三川左武郎 副腎皮質腺腫の1例
SABURO MIKAWA: Ein Fall von Nebennierenrindenadenom. 120
21. 岡村一郎, 宮森好夫 脊椎血管腫の1例
ITIRÔ OKAMURA and YOSIO MIYAMORI: A Case of Vertebral Angioma. 122
22. 松隈數馬 血管腫瘍の病理知見追補
KAZUMA MATUKUMA: Beiträge zur pathologischen Histologie der Gefässgeschwülste. 124
23. 和氣巖, 後藤壽作 臺灣牛(黃牛)に於ける膀胱腫瘍の病理學的研究(第1報告)
IWAO WAKE and JUSAKU GOTO: The Histo-pathological Studies on Endemic Vesical Tumour in Formosan Yellow Cattle (Bos zebu indicus). 127
24. 伊東祐晴 白鼠の白血病發生に就て
Sukeharu Ito: Über die Entstehung der Leukämie bei Ratten. 133
25. 荒井元正 大黒鼠に自然發生せる腫瘍に就て
MOTOMASA ARAI: Über die spontanen Geschwülste bei weissen Ratten. 137
26. 中原和郎, 森和雄 Furfural 飼與による肝硬變様病變の生成に就て
WARO NAKAHARA and KAZUO MORI: On the Production of cirrhotic changes in the Liver by Furfural Feeding. 143

27. 森上修造, 西村幾夫 アニリン膀胱腫瘍の實驗的研究
SHUZÔ MORIGAMI and IKUO NISIMURA: Experimental Studies on Aniline Bladder Tumors. 146
28. 野中トメ 發癌物質並に發情物質による二十日鼠の Retikuloendotheliose 並に Monozytenleukämie に就て
TOME NONAKA: Über Retikuloendotheliose und Monozytenleukämie nach der Darreichung der carcinogenen und der oestrogenen Substanzen. 148
29. 所安夫 濃厚食鹽水に依る白鼠の人工的肉腫生成に就て
YASUWO TOKORO: Über die artificielle Erzeugung des Sarkoms bei den weissen Ratten mittels konzentrierter Kochsalzlösung. 149
30. 太田民昌 3:4-Benzpyrene に依る家兎外聽道表皮瘤の發生
TAMIMASA OHTA: Production of Epithelioma in the Outer Auditory Canal of the Rabbit by 3:4-Benzpyrene. 156
31. 瀧澤延次郎 Chinon 類の塗布による二十日鼠の皮膚癌並に肺臓癌の生成實驗
NOBUJIRO TAKIZAWA: Über die experimentelle Erzeugung der Haut- und Lungenkrebe bei der Maus durch Bepinselung mit Chinone. 158
32. 長尾直亮 大黒鼠に於ける N.N'-Oxalyl-o-aminoazotoluol 飼與に因る實驗的肝臓癌生成に就て(第2報)
NAOAKI NAGAO: Experimentelle Leberkarzinomentstehung mit N.N'-Oxalyl-o-aminoazotoluol bei weissen Ratten. 161
33. 長尾直亮 大黒鼠に於ける 4'-Methyl-4-N-dimethylaminoazobenzol 其他の Azo 化合物の經口投與實驗に就て
NAOAKI NAGAO: Über die Fütterungsversuche mit 4'-Methyl-4-N-dimethylaminoazobenzol und anderen Azo-verbindungen bei weissen Ratten. 161
34. 木下良順 4-Dimethylaminobenzene-1-azo-1-naphthalene, 4-Dimethylaminobenzene-1-azo-2-naphthalene 等による白鼠肝臓の變化
RIOJUN KINOSITA: The Changes of the Liver of the Rat, Caused by 4-Dimethylaminobenzene-1-azo-1-naphthalene, 4-Dimethylaminobenzene-1-azo-2-naphthalene etc. 165
35. 水田太郎, 永島學 實驗的肝癌發生に於ける膽毛細管の變化
TARO MIZUTA und MÂNABU NAGASIMA: Die Veränderungen der Gallenkapillaren im Verlaufe der Hepatombildung. 167
36. 天野重安, 安藤徳弘 實驗的肝癌發生時に於ける核染色體の態度
SHIGEYASU AMANO und TOKUHIRO ANDO: Das Verhalten der Chromosomen bei experimenteller Hepatomerzeugung. 169
37. 柏原尚美, 森上修造 實驗的肝癌細胞の微細構造
NAOYOSI KASIWABARA und SHUZO MORIGAMI: Feinere Zytoplasmastruktur der experimentell erzeugten Hepatomzellen. 173
38. 政山龍徳, 横山恒子 發癌過程に於ける Thymo 核酸量の消長
TATUNORI MASAYAMA und TUNeko YOKOYAMA: Verhalten des Gehaltes an Thymonukleinsäure beim Verlauf der Krebsentstehung. 174

39. 政山龍徳, 首藤正行 肝臓癌組織の磷酸分解酵素に就て.
TATUNORI MASAYAMA und MASAYUKI SHUTO: Über die Wirkung der Phosphatase
im Krebsgewebe der Leber. 176
40. 政山龍徳, 横山恒子 肝臓癌白鼠の諸臓器並に癌組織の Aneurin 及び Co-Carboxy-
lase に就て
TATUNORI MASAYAMA und TUNEO YOKOYAMA: Über den Gehalt an Aneurin sowie
Co-Carboxylase im Krebsgewebe und in verschiedenen Organen der Leberkrebs-
ratte. 178
41. 岸三二, 藤原正, 中原和郎 肝癌の Provitamin D 及 Glutamin 酸に就て
SANJI KISHI, TADASHI FUJIWARA und WARO NAKAHARA: On Provitamin D and
Glutamic Acid of Hepatoma Tissue. 180
42. 丸谷入郎, 山崎重一郎 バターイエロー投與に依る白鼠の造血臓器の變化に就て
HACHIRO MARUYA und SHIGEICHIRO YAMASAKI: Changes of the Haematopoietic
Organs of the Rat Fed with Butter Yellow. 181
43. 富田隆雄 腫瘍發生の全身素因に關する研究(第6報) 肝癌發生に於ける雄性動物の
去勢並に紫外線照射に就て
TAKAO TOMITA: Studien über die allgemeine Disposition bei experimenteller Krebs-
erzeugung. 6. Mitt. Männliche Kastration u. Ultraviolettbestrahlung bei Hepatom-
bildung. 182
44. 太田民昌 肝細胞再生と Butter Yellow 肝癌發生
TAMIMASA OHTA: Liver Cell Regeneration and Butter Yellow Carcinogenesis. 186
45. 政山龍徳, 横山恒子, 堀井清子 Buttergelb の毒性に及ぼす Anthranil 酸の影響
TATSUNORI MASAYAMA, TUNEO YOKOYAMA und KIYOKO HORII: Einfluss von Anth-
ranilsäure auf die Toxizität des Buttergelbs. 187
46. 森和雄, 中原和郎 悪性腫瘍生成に及ぼす肝臓飼與の影響(癌原性物質注射による實驗)
KAZUO MORI und WARO NAKAHARA: Effect of Liver Feeding on the Production of
Malignant Tumors, based on Injections of Carcinogenic Substances. 188
47. 鈴江懷, 沖田昌雪, 齊藤實 腫瘍と發育素(續報)
KITASU SUZUE, MASAYUKI OKITA und MINORU SAITO: Tumour and Growth Sub-
stance (Continuation). 191
48. 佐藤壽昌 動物體內に輸入せられたる Buttergelb の運命(續報)
HISAMASA SATO: Über das Schicksal des in den Tierkörper eingeführten Butter-
gelbs. 193
49. 石原房雄, 嵯峨喜一郎 ビタミンAの發癌抑制作用に就て
FUSAO ISHIWARA und KIICHIRO SAGA: Hemmungswirkung von Vitamin A auf die
künstlichen Krebsbildung. 194
50. 安藤徳弘 小麦胚に含有せられる乳腺發育並に仔鼠哺育に對し好影響を齎す物質に就
て
TOKUHIRO ANDO: Eine in der Weizenkleie enthaltene beschleunigende Substanz
für die Mammafunktion der Mutterratte und ihre Säugendenentwicklung. 197

51. 荒木正哉, 代田四郎 實驗的肝臟癌發生に對する銅の影響に就て MASAYA ARAKI und SHIRO SHIROTA: Über den Kupfereinfluss auf die experimentelle Leberkrebs erzeugung.	201
52. 里見正義 移植ヘパトームの組織發生に就て MASAYOSHI SATOMI: Die Histogenese des Impfhepatoms.	202
53. 本名文任, 小坂早五郎, 來間武雄, 小原元雄, 林秀雄, 渡邊秀策, 長谷川義史 人癌異種移植の研究(續報) FUMINORI HONNA, HAYAGORO OSAKA, TAKEO KUMURA, MOTOO OHARA, HIDEO HAYASHI, SYUSAKU WATANABE und YOSHINORI HASEGAWA: Über heterogene Transplantation des menschlichen Karzinoms (II Bericht).	204
54. 小坂早五郎 癌組織の異種移植成就に關する要素の考案 HAYAGORO OSAKA: Considerations on the Factors for the Positive Heterotransplantation of Cancer Tissue.	206
55. 大島福造 家鶏肉腫の研究(第29回報告) FUKUZO OSHIMA: Studien über Hühnersarkom. (XXIX Mitteilung.).....	208
56. 今村荒男, 伊藤政一, 里村隆 癌血清凝濁反應に就て ARAO IMAMURA, MASAICHI ITOH und TAKASHI SATOMURA: Über die Säuretrübungsreaktion des Menschen-Krebsserums in der Mischung mit dem Krebsantigen.	210
57. 田中秋三, 坪井澄也, 山本邦郎, 植田安兵衛 惡性腫瘍に對する實驗的化學療法(第8回報告) AKIZO TANAKA, SUMIYA TSUBOI, SHIZUO YAMAMOTO und YASUBEI UEDA: Experimentelle Chemotherapie bei bösartigen Geschwülsten. (8. Mitteilung.)	211
長興又郎 閉會之辭 MATARO NAGAYO: Closing Address	214



Medical Library

MAR 13 1940

財團法人 癌研究會發行

癌

第三十四卷 第一號

Founded by
K. YAMAGIWA

“GANN”

Edited by
M. NAGAYO

THE JAPANESE JOURNAL OF CANCER
RESEARCH

Vol. 34 No. 1

February 1940



Published Bi-Monthly

by

THE JAPANESE FOUNDATION FOR CANCER RESEARCH

2 CHOME NISHI-SUGAMO TOSHIMA-KU TOKYO



"Gann", The Japanese Journal of Cancer Research, is published bi-monthly, the six numbers appearing in February, April, June, August October and December, forming one volume.

The subscription price is 5 yen per year, post free. Make check, etc., payable to The Japanese Foundation for Cancer Research, 2 Chome, Nishi-Sugamo, Toshima-ku, Tokyo.

All communications, including manuscripts intended for publication in "Gann", should be addressed to the Editor of Gann, The Japanese Foundation for Cancer Research.

投稿規定

- 一、原稿は腫瘍に関する原著、又は彙報であつて、既に他の雑誌に掲載されたものでないことを要します。
- 二、寄稿者は本會會員(後援康樂會會員)に限ります。
- 三、原稿の採否は當方にお任せ下さい。場合により著者の了解の下に原稿の一部を短縮することがあります。登載された原稿(圖版及び挿入圖をも含みます)は特に御希望なき限りは返却致しません。
- 四、原稿は成る可く歐文(英、獨、佛語)で書き、邦文抄録を附して下さい。邦文で原稿を書かれる場合には、冗長に流れない様に、出来るだけ簡潔に書き、歐文抄録を必ず附して下さい。地名、人名等は原語でお書き下さい。本誌一〇頁を超える症例報告は掲載致しません。圖版には必ず歐文の説明をお附け下さい。
- 五、本誌二〇頁以内の原稿は無料で掲載します。止むを得ず頁數の超過した場合には超過分の實費だけ著者の負擔となります。
- 六、寫眞圖版は二頁まで無料、其れ以上は實費負擔のこと。
色刷圖版の費用は特別の場合を除き全部著者の負擔となります。圖版の大きさに關し特別の御希望がある時は其の旨御記入下さい。
- 七、別刷を御入用の節は其の部數を原稿の初頭に朱書して下さい。五〇部迄は無料で差上げます。其れ以上は實費負擔のこと。
- 八、校正は當方で致します。著者自身校正を御希望の節は其の旨原稿の初頭に朱書して下さい。尙組方の體裁は當方に御一任下さい。
- 九、宛名 東京市豐島區西巢鴨二丁目二六一五 癌研究會

附記

1. 本誌は毎年二月末日、四月末日、六月末日、八月末日、十月末日、十二月末日に發行します。
2. 癌研究會後援康樂會に入會希望の方は會費(贊助會員年額金十圓、通常會員年額金五圓)を添へ東京市豐島區西巢鴨二丁目二六一五同會事務所へ御申込み下さい。

財團法人癌研究會

雜誌「癌」編輯部

目 次 CONTENTS

1. NOBUJIRO TAKIZAWA: Experimentelle Erzeugung des Sarkoms bei der Maus durch die Injektion von Glucose, Fructose und Galactose. Ein Beitrag zur Frage der Histogenese des fibroplastischen Sarkoms. 1
 瀧澤延次郎 濃厚葡萄糖液, 果糖液, Galactose 液の皮下注射に依る二十日鼠肉腫の生成實驗, 殊に纖維形成肉腫の組織發生に就て(抄録) .. 5
2. HIROSHI NAKAMURA, JIRO TANAKA and YOSHIJIRO YOHDA: Urinary Diagnosis of Cancer by using Albino-Salamander (Report I). 6
 中村弘) 田中二郎) 腦下垂體を摘出せる「白色サンショウウヲ」による癌の尿診断(要旨) 11
 養田芳次郎)
3. NAOAKI NAGAO: Über die Fütterungsversuche mit 4'-Amino-2:3'-dimethylazoxybenzol bei weissen Ratten. 13
 長尾直亮 大黒鼠に於ける 4'-Amino-2:3'-dimethylazoxybenzol 經口投與實驗に就て(要旨) 20
4. 伊東祐晴 腫瘍發生と内分泌に關する實驗的研究 第2報 Prolan の肝癌發生に及ぼす影響. 21
 SUKEHARU ITO: Studien über Geschwulstentstehung und innere Sekretion. Mitteilung II. Hepatomentstehung und Prolan (Auszug). 31

財 團 癌 研 究 會

總 裁 伏 見 宮 博 恭 王 殿 下

副 總 裁 公 爵 近 衛 文 麿

名 譽 顧 問

文 部 大 臣	松 浦 鐵 次 郎	男	爵	三 井 高 公	男	爵	岩 崎 小 彌 太
厚 生 大 臣	吉 田 茂						

顧 問

文 部 次 官	大 村 清 一	厚 生 省 衛 生 局 長	高 野 六 郎	原 田 積 善 會 會 長	久 田 益 太 郎
厚 生 次 官	岡 田 文 秀	文 部 省 專 門 學 務 局 長	關 口 鯉 吉	東 京 市 長	賴 母 木 桂 吉
		東 京 府 知 事	岡 田 周 造		

財 團 癌 研 究 會 役 員

會 頭 醫 學 博 士 長 與 又 郎

副 會 頭

醫 學 博 士 鹽 田 廣 重 醫 學 博 士 稻 田 龍 吉

理 事

醫 學 博 士	南 大 曹 (理 事 長)	醫 學 博 士	佐 々 木 隆 興		山 本 留 次
醫 學 博 士	長 與 又 郎	醫 學 博 士 男 爵	高 木 喜 寬		鹽 原 又 策
醫 學 博 士	鹽 田 廣 重	醫 學 博 士	宮 川 米 次	醫 學 博 士	西 野 忠 次 郎
醫 學 博 士	稻 田 龍 吉	子 爵	澁 澤 敏 三		杉 山 金 太 郎
醫 學 博 士	木 村 德 衛	醫 學 博 士	磐 瀨 雄 一		

監 事

男 爵 森 村 市 左 衛 門 今 村 繁 三

評 議 員 會 長 醫 學 博 士 鹽 田 廣 重

評 議 員

醫 學 博 士	磐 瀨 雄 一	醫 學 博 士	芳 賀 榮 次 郎	醫 學 博 士	大 槻 菊 男
醫 學 博 士	稻 田 龍 吉	醫 學 博 士	秦 清 三 郎	醫 學 博 士	大 橋 新 太 郎
醫 學 博 士	稻 垣 長 次 郎	醫 學 博 士	八 田 善 之 進	醫 學 博 士	大 倉 和 正 恒
醫 學 博 士	稻 畑 勝 太 郎	醫 學 博 士	蓮 見 義 信 光 郎	醫 學 博 士	小 倉 澤 修 造
醫 學 博 士	今 村 村 荒 繁 三 郎	醫 學 博 士	西 野 忠 次 郎	醫 學 博 士	小 和 田 豐 種
醫 學 博 士	今 岩 垂 永 仁 雄	醫 學 博 士	西 脇 濟 三 郎	醫 學 博 士	和 若 山 沼 要 二
醫 學 博 士	岩 石 原 房 雄	醫 學 博 士	本 田 雄 五 郎	醫 學 博 士	若 柿 片 岡 英 五
醫 學 博 士	石 石 原 忍 藏	醫 學 博 士	細 谷 省 章 司 三	工 學 博 士	柿 片 岡 英 五
醫 學 博 士	石 橋 川 一 曄	醫 學 博 士	細 土 肥 山 郁 三	醫 學 博 士	金 村 英 五
獸 醫 學 博 士	市 林 敏 雄	醫 學 博 士	遠 岡 谷 知 三 郎	醫 學 博 士	川 村 添 正
醫 學 博 士	林 敏 雄	醫 學 博 士	岡 緒 方 知 三 郎	醫 學 博 士	川 上 榮 助
醫 學 博 士	林 春 雄	醫 學 博 士	太 田 正 雄	醫 學 博 士	川 崎 榮 助

The Japanese Foundation for Cancer Research

Patron

H. I. H. Prince Hiroyasu Fushimi

Second Patron

Prince Fumimaro Konoe

President

Mataro Nagayo, M. D., M. I. A.

Vice-Presidents

Hiroshige Shiota, M. D.

Ryokichi Inada, M. D., M. I. A.

Executive Committee

Daiso Minami, M. D. (Chairman)

Mataro Nagayo, M. D., M. I. A.

Hiroshige Shiota, M. D.

Ryokichi Inada, M. D., M. I. A.

Tokue Kimura, M. D.

Baron Ichizaemon Morimura

Takaoki Sasaki, M. D., M. I. A.

Baron Yoshihiro Takaki, M. D., M. R. C. S.

Shigezo Imamura

Toyotaro Isomura

Yoneji Miyagawa, M. D.

Viscount Keizo Shibusawa

Yuichi Iwase, M. D.

Tomeji Yamamoto

Matasaku Shiobara

Chujiro Nishino, M. D.

Kintaro Sugiyama

Chairman of the Council

Hiroshige Shiota, M. D.

The Laboratories

Mataro Nagayo, M. D., M. I. A., Director of the Laboratories

Waro Nakahara, Ph. D., M. D., Head of the Division of Pathology

Sanji Kishi, Head of the Division of Chemistry

The Koraku Hospital

Ryokichi Inada, M. D., M. I. A., Director of the Hospital

Hojo Yamakawa, M. D., Head of the Division of Radiology

Yuzo Tazaki, M. D., Head of the Division of Internal Medicine

Masaru Kuru, M. D., Head of the Division of Surgery

Seizaburo Hata, M. D., Head of the Division of Gynecology

"GANN"

THE JAPANESE JOURNAL OF CANCER RESEARCH

VOLUME 34

FEBRUARY 1940

No. 1

Experimentelle Erzeugung des Sarkoms bei der Maus durch die Injektion von Glucose, Fructose und Galactose. Ein Beitrag zur Frage der Histogenese des fibroplastischen Sarkoms

Von

Nobujiro Takizawa

Aus dem pathologischen Laboratorium des Instituts für Krebsforschung, Tokio

(TAFELN I-IX)

(Eingegangen am 3. November, 1939)

Vor Jahren ist es *Nishiyama** aus dem *Sasaki*-Laboratorium, Tokio gelungen, durch wiederholte subkutane Injektion einer hochkonzentrierten Glucose-lösung bei den mit o-Amidoazotoluol gefütterten Ratten unter den über 200 Tage überlebten 13 Versuchstieren in 11 Fällen Sarkom zu erzeugen. Weiter hat er festgestellt, dass das Sarkom auch durch die ausschliessliche Injektion der hochkonzentrierten Glucose-lösung unter den über 200 Tage am Leben gebliebenen Ratten in 23.8% zur Entwicklung kam.

Ich habe durch eine Nachprüfung dieser Versuche *Nishiyamas* seine Resultate bestätigen können.

Nun habe ich durch langdauernde subkutane Injektion der hochkonzentrierten Glucose-lösung bei *Mäusen* Sarkom zu erzeugen versucht.

Versuchsanordnung. 25%ige Traubenzuckerlösung in Aq. dest. wird eine Stunde lang bei 100°C sterilisiert; 0.75 cc dieser Lösung wird täglich oder alle zwei Tage in das Subkutangewebe des Rückens injiziert.

Aus diesem Versuche hat sich ergeben, dass unter 18 Experimenttieren, die über 250 Tage die Glucose-Injektion ertragen hatten, 5 Exemplare Sarkombildung aufwiesen. Histologisch handelte es sich um Spindelzellensarkom. Es gelang auch subkutane Weiterimpfung des Originaltumors auf

*T. *Nishiyama*, Gann, Bd. 32. N. 2. S. 85-99, (1938).

gesunde Mäuse. Die Impfgeschwulst vergrösserte sich in 15–30 Tagen über daumenkopfgross, und der Prozentsatz der positiven Transplantation betrug 80–100. Die Transplantation hat sich bis heute durch 29 Generationen hindurch als erfolgreich erwiesen. Die geimpfte Geschwulst zeigte im Subkutangewebe, Zwerchfell, in der Brust- und Bauchhöhle infiltrierendes Wachstum. Es liessen sich auch Metastasen der Lunge des Brustfells nachweisen. Der Impftumor wies manchmal ausgedehnte Nekrose auf. Bei der intraperitonealen Transplantation fand Geschwulstinfiltration in die bindegewebigen Adnexe des Hodens und auch in das Pankreas statt.

Weiter wurde der Injektionsversuch mit der hochkonzentrierten *Fruktose-lösung* (25%) vorgenommen. Die Versuchsanordnung war genau dieselbe wie bei der Glucoseinjektion. Daraus ging hervor, dass das Sarkom unter den über 250 Tage am Leben gebliebenen 16 Mäusen sich bei 2 an der Injektionsstelle entwickelte. Diesmal erwies sich der Tumor histologisch auch als Spindelzellensarkom. Die Transplantation (subkutan) ist bis heute durch 15 Generationen gelungen. Das Wachstum des Implantats erfolgte infiltrierend in das Binde- und Muskelgewebe. Die Transplantation erwies sich in 60–100% als positiv.

Der ganz gleiche Injektionsversuch wurde auch mit der hochkonzentrierten *Galactoselösung* ausgeführt. Die Konzentration der injizierten Lösung blieb ganz dieselbe wie bei den vorangegangenen Versuchen. Dabei liess sich die Sarkombildung in 4 Fällen unter den 13 Experimenttieren feststellen, bei denen die Galactoseinjektion über 250 Tage lang wiederholt angestellt wurde. Das histologische Bild der Geschwulst war hier etwas anders. Ausser Spindelzellensarkom erzielte man auch polymorphzelliges Sarkom. Die Transplantation des Spindelzellensarkoms konnte bis heute durch 15 Generationen mit gutem Erfolg (60–80%) fortgesetzt werden. Die Impfgeschwulst zeigte im subkutanen Gewebe infiltrierendes Wachstum auf.

Wenn man nun etwas genauer die zeitmässigen Veränderungen an der Injektionsstelle in Betracht zieht, so zeigt sich dort 1–3 Monate nach der Injektion der 3 genannten Monosaccharidlösungen Verdickung im subkutanen Gewebe, die bald als Knötchen, bald als mehr diffuse Gewebsverdickung auftritt. Mit der Vermehrung der Injektionszahl kommt es in der Mehrzahl der Fälle zu einer bindegewebigen Verdickung, aus der schliesslich Sarkomentwicklung erfolgt.

Der Parallelversuch mit 0.9%iger Kochsalzlösung hat ausser ödematöser Schwellung des subkutanen Gewebes keine bindegewebige Verdickung, um

so weniger Sarkombildung zur Folge gehabt.

Es wäre interessant, in diesen Versuchen vom Standpunkt der Histogenese die Sarkomentwicklung genauer zu verfolgen.

Ungefähr 50 Tage nach dem Versuchsbeginn tritt im Subkutangewebe sehr lebhaft Wucherung des Bindegewebes auf, die mit einer bedeutenden Neubildung der Gitterfasern einhergeht. Mit weiterer Fortsetzung der Injektion kommt es zur bündelförmigen Verdickung der Bindegewebsfasern und zur Kollagenisierung der neugebildeten Gitterfasern. In der Umgebung derselben erfolgt weitere Neubildung der Gitterfasern, die auch von der Neubildung der elastischen Fasern begleitet sind. In weiter fortgeschrittenen Stadien wird die bindegewebige Verdickung immer deutlicher und die Bündel der Bindegewebsfasern erfahren eine allmähliche Verdickung. Hier und da zeigt sich Hyalinisierung derselben. Es wird auch Degeneration der elastischen Fasern beobachtet. In Fällen von noch längerer Versuchsdauer wird die bindegewebige Verdickung viel ausgeprägter, es kommt sogar zur fibromartigen Knötchenbildung. Ein Teil dieser verdickten Bindegewebsbündel ist besonders dick und zwischen solchen Bündeln kommen Stellen mit deutlicher Zellwucherung vor. Es gibt auch Fälle, wo das gewucherte Gewebe hauptsächlich aus spindeligen Zellen zusammengesetzt ist, was schon sehr an Spindelzellensarkom erinnert. In solchem zellig aufgebauten Gewebe kann Bindegewebsverdickung mit sehr starker hyaliner Entartung vorkommen. Das ausgebildete Sarkomgewebe stellt fibroplastisches oder Spindelzellensarkom dar. Da zeigen die Sarkomzellen bündelförmige oder ganz unregelmässige Anordnung. Deutliche Zellpolymorphie wird auch beobachtet. An vielen Stellen zeigt sich Kollagenisierung der aus den Sarkomzellen neugebildeten Gitterfasern. Bei dem polymorphzelligen Sarkom kommen Riesenzellen in reichlicher Zahl vor. Die ihnen anliegenden Gitterfasern erfahren häufig Kollagenisierung. In diesem polymorphzelligen Sarkom finden sich auch wohl Stellen, die ausschliesslich aus Spindelzellen bestehen und Kollagenisierung der faserigen Bestandteile aufweisen.

Es sei hier bemerkt, dass es auch Fälle gibt, deren Versuchsdauer länger als die der Sarkomfälle war, und die trotzdem nur bindegewebige Verdickung oder höchstens fibromartige Knötchenbildung aufwiesen. Es muss also zugegeben werden, dass bei der Sarkomentwicklung die individuelle Verschiedenheit eine Rolle spielt.

Wenn wir die durch die Glucose-, Fructose- und Galactoselösung hervorgerufenen Gewebsveränderungen, die schliesslich in der Sarkombildung

gipfelt, überblicken, so haben wir eine Reihe von histogenetisch innig verknüpften pathologischen Wucherungen vor uns, die von der diffusen Wucherung der Bindegewebszellen mit bedeutender Gitterfaserneubildung und deren Kollagenisierung über die bindegewebige Verdickung und fibromartige Knötchenbildung allmählich zur Entwicklung des Sarkomgewebes führen, ohne dass das Granulationsgewebe, welches als relativ rasch auftretende, mehr heftige Gewebsreaktion zu betrachten ist, dabei als Zwischenglied zum Vorschein kommt. Ohne die vorangehenden, in früheren Stadien an sich harmlosen Gewebswucherungen ist die Sarkomentwicklung in den vorliegenden Versuchen undenkbar. Es ist auch bemerkenswert, dass alle diese Veränderungen kausalgnetisch durch dasselbe Moment zustandegebracht wurden. Andererseits ist durch diese Versuche klargelegt worden, dass dieselbe maligne Geschwulst (Sarkom) durch verschiedene Arten von Monosacchariden hervorgerufen werden kann.

Die vorliegenden Versuche könnten schliesslich als Hinweis darauf grosses Interesse verdienen, dass Glucose, Fructose und Galactose, die durch Hydrolyse von in Fruchtsäften, Mensch-, Kuhmilch und anderen alltäglichen Nahrungsmitteln erhaltenen Rohrzucker und Milchzucker sich bilden, durch ihre Einwirkung auf das Bindegewebe in hoher Konzentration Bindegewebswucherung, fibromartige Gewebswucherung, Fibroblastenbildung und schliesslich Entwicklung des Spindelzellensarkoms, welches eine lebhaftere Transplantationsfähigkeit besitzt, verursachen können.

Zu besonderem Dank bin ich dem Präsidenten Herrn Prof. *Nagayo* für die Anregung, dem Direktor des Instituts, Herrn Prof. *Sasaki* für die freundliche Leitung bei dieser Arbeit verpflichtet. Auch Herrn Dr. *Nakahara* und Dr. *Kishi* möchte ich an dieser Stelle für ihre liebenswürdige Hilfe herzlich danken.

Erklärung der Abbildungen

- Fig. 1.** Fall von Glucoseinjektion (Versuchsdauer 340 Tage. N. 989).
- Fig. 2.** Derselbe Fall. Fibrosarkom.
- Fig. 3.** Fall von Fructoseinjektion (Versuchsdauer 320 Tage. N. 2291).
- Fig. 4.** Fall von Fructoseinjektion Spindelzellensarkom (Versuchsdauer 296 Tage. N. 2139).
- Fig. 5.** Fall von Galactoseinjektion (Versuchsdauer 390 Tage. N. 2691).
- Fig. 6.** Derselbe Fall. Spindelzellensarkom.
- Fig. 7.** Fall von Fructoseinjektion. Lebhaftige Wucherung der Fibroblasten im subcutanen Gewebe (Versuchsdauer 62 Tage. N. 2377).
- Fig. 8.** Derselbe Fall. Deutliche Vermehrung der elastischen Fasern im subcutanen Gewebe.
- Fig. 9.** Fall von Galactoseinjektion. Beträchtliche Vermehrung der Gitterfasern im subcutanen Gewebe (Versuchsdauer 346 Tage. N. 2725).



Fig. 1.

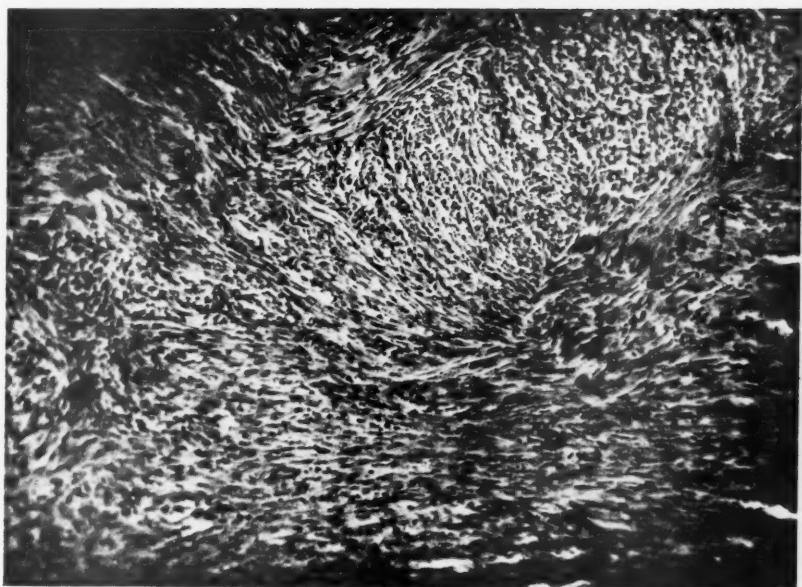


Fig. 2.

Nobujiro Takizawa: Experimentelle Erzeugung des Sarkoms bei der Maus durch die Injektion von Glucose, Fructose und Galactose. Ein Beitrag zur Frage der Histogenese des fibroplastischen Sarkoms.



Fig. 3.

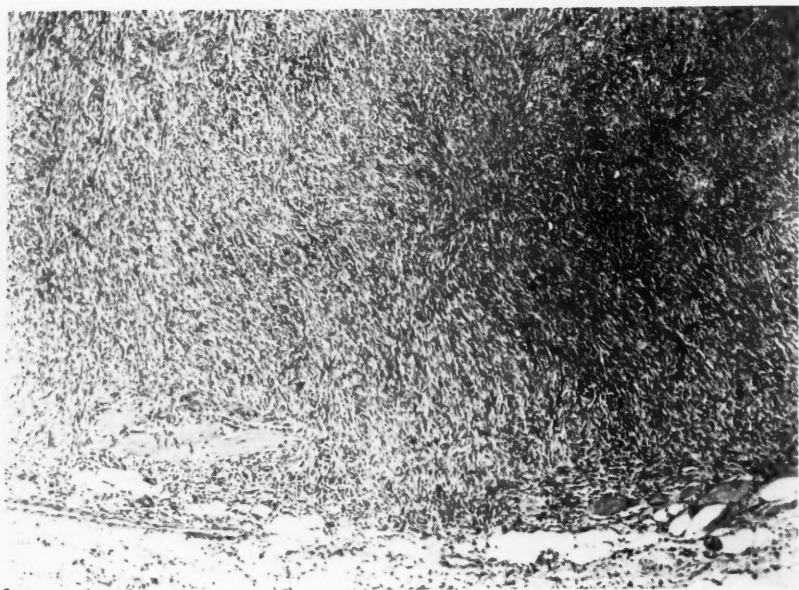


Fig. 4.

Nobujiro Takizawa: Experimentelle Erzeugung des Sarkoms bei der Maus durch die Injektion von Glucose, Fructose und Galactose. Ein Beitrag zur Frage der Histogenese des fibroplastischen Sarkoms.



Fig. 5.

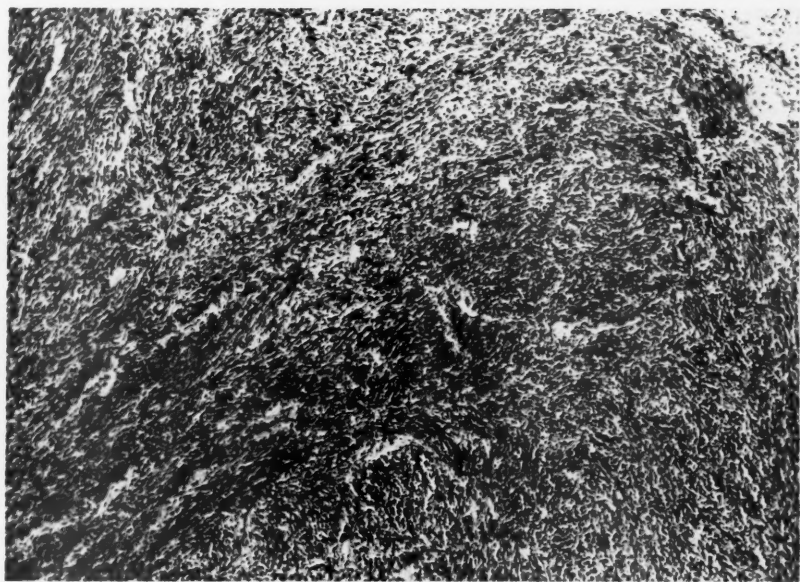


Fig. 6.

Nobujiro Takizawa: Experimentelle Erzeugung des Sarkoms bei der Maus durch die Injektion von Glucose, Fructose und Galactose. Ein Beitrag zur Frage der Histogenese des fibroplastischen Sarkoms.

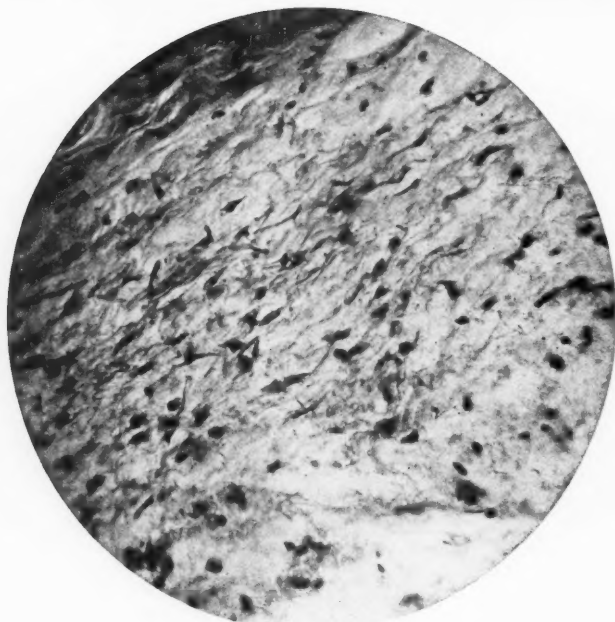


Fig. 7.



Fig. 8.

Nobujiro Takizawa: Experimentelle Erzeugung des Sarkoms bei der Maus durch die Injektion von Glucose, Fructose und Galactose. Ein Beitrag zur Frage der Histogenese des fibroplastischen Sarkoms.



Fig. 9.

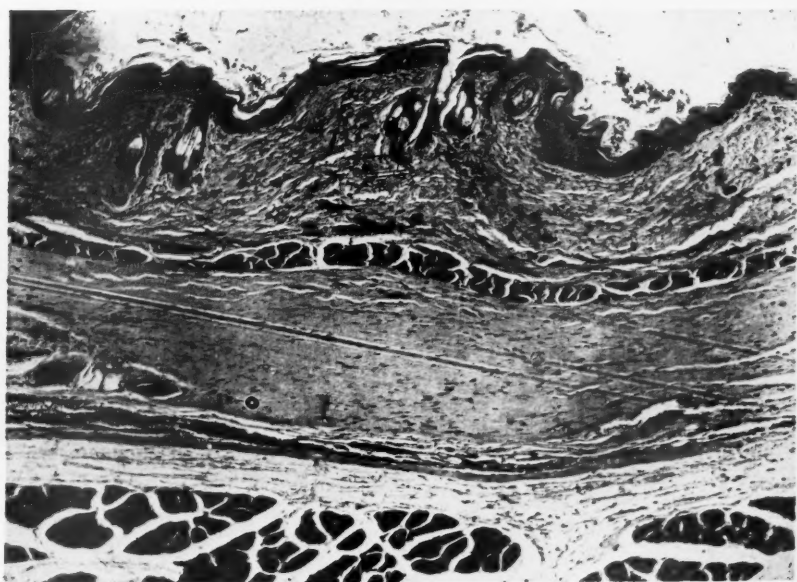


Fig. 10.

Nobujiro Takizawa: Experimentelle Erzeugung des Sarkoms bei der Maus durch die Injektion von Glucose, Fructose und Galactose. Ein Beitrag zur Frage der Histogenese des fibroplastischen Sarkoms.



Fig. 11.



Fig. 12.

Nobujiro Takizawa: Experimentelle Erzeugung des Sarkoms bei der Maus durch die Injektion von Glucose, Fructose und Galactose. Ein Beitrag zur Frage der Histogenese des fibroplastischen Sarkoms.



Fig. 13.

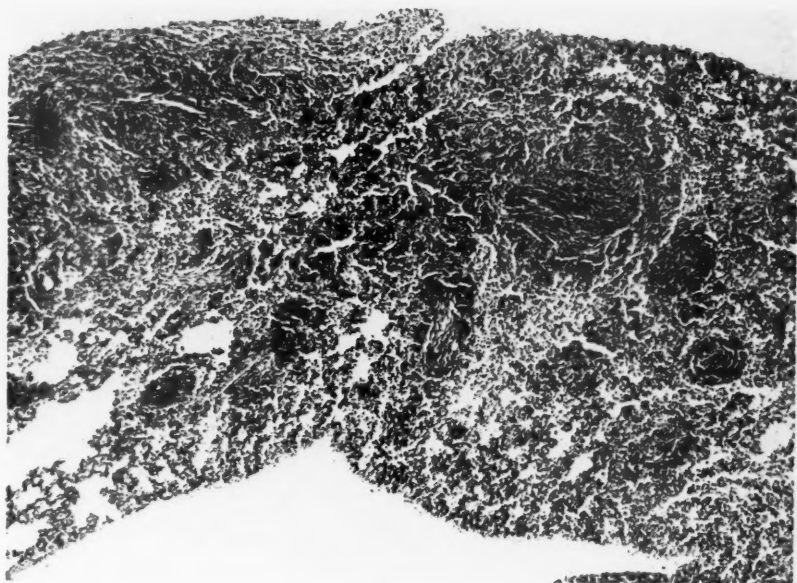


Fig. 14.

Nobujiro Takizawa: Experimentelle Erzeugung des Sarkoms bei der Maus durch die Injektion von Glucose, Fructose und Galactose. Ein Beitrag zur Frage der Histogenese des fibroplastischen Sarkoms.



Fig. 15.

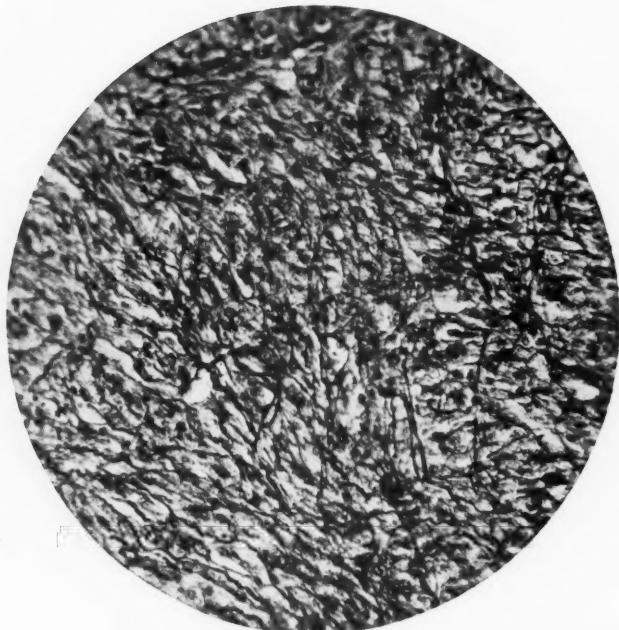


Fig. 16.

Nobujiro Takizawa: Experimentelle Erzeugung des Sarkoms bei der Maus durch die Injektion von Glucose, Fructose und Galactose. Ein Beitrag zur Frage der Histogenese des fibroplastischen Sarkoms.

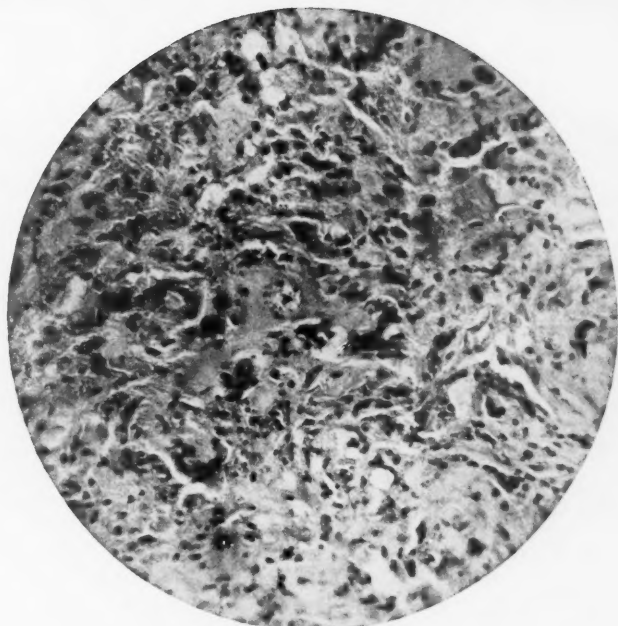


Fig. 17.

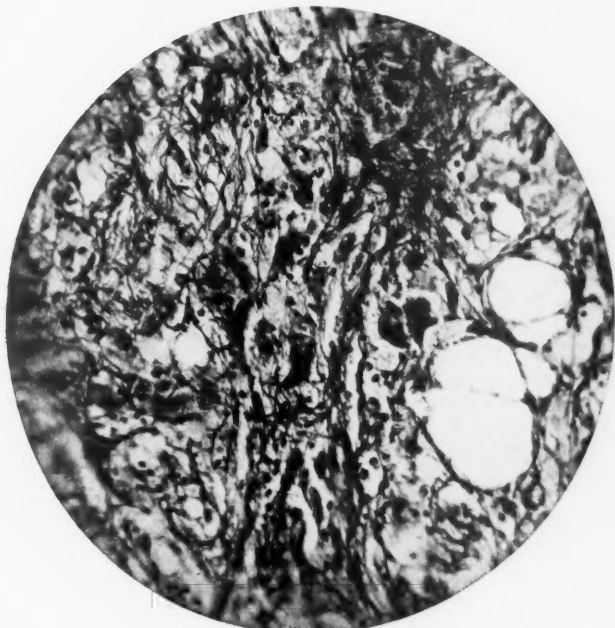
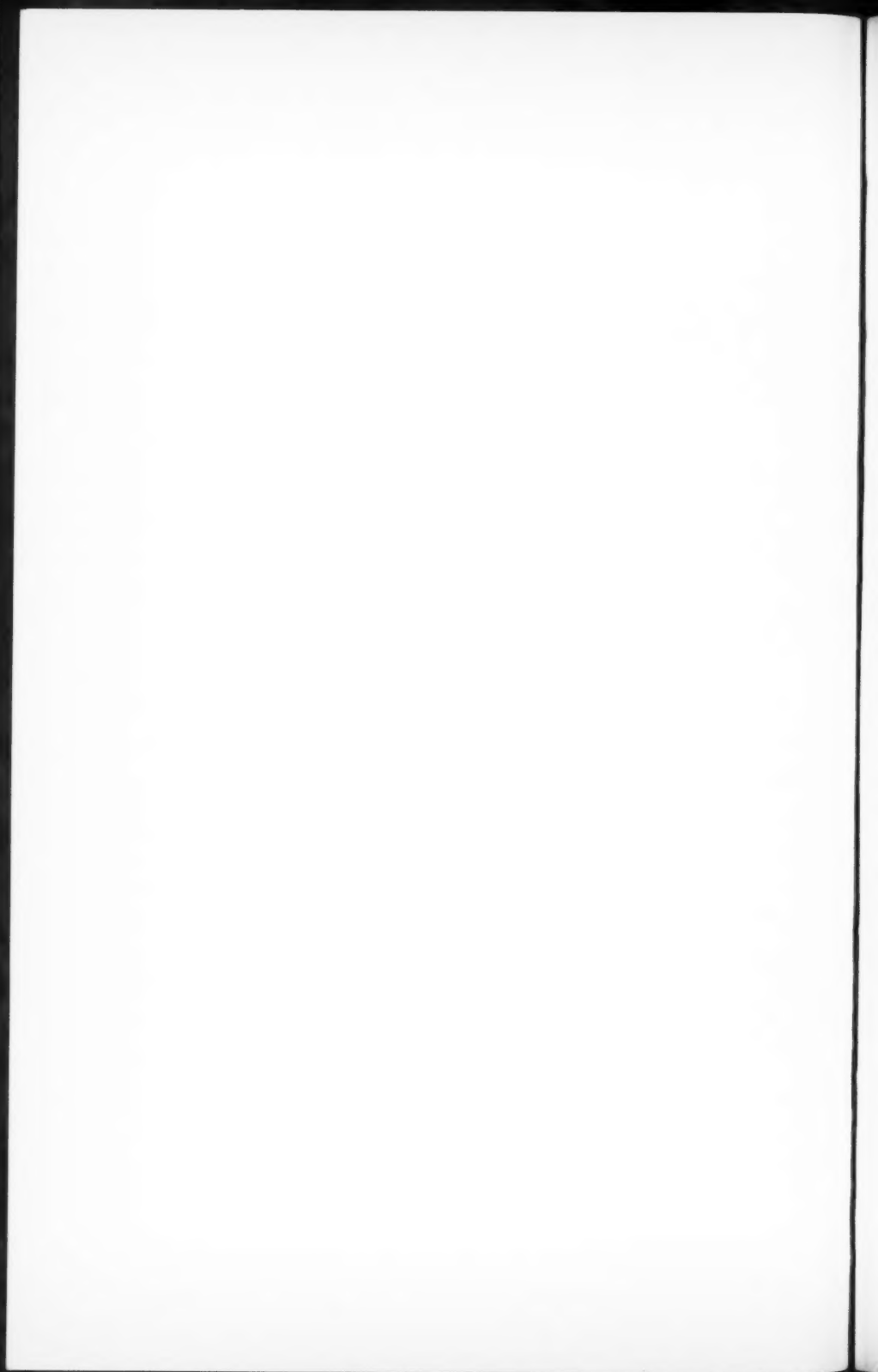


Fig. 18.

Nobujiro Takizawa: Experimentelle Erzeugung des Sarkoms bei der Maus durch die Injektion von Glucose, Fructose und Galactose. Ein Beitrag zur Frage der Histogenese des fibroplastischen Sarkoms.



- Fig. 10. Fall von Fructoseinjektion. Deutliche bindegewebige Verdickung im subcutanen Gewebe (Versuchsdauer 62 Tage, N. 2377).
- Fig. 11. Fall von Galactoseinjektion. Fibromartige Verdickung des subcutanen Bindegewebes (Versuchsdauer 445 Tage, N. 2663).
- Fig. 12. Fall von Fructoseinjektion. Degeneration und teilweiser Schwund der elastischen Fasern im Bereich der subcutanen bindegewebigen Verdickung (Versuchsdauer 485 Tage, N. 2795).
- Fig. 13. Fall von Glucoseinjektion. Sarkomatöse Wucherung des subcutanen Bindegewebes. (Versuchsdauer 365 Tage, N. 2179).
- Fig. 14. Sarkometastase an der Lunge einer tumorgeimpften Maus (Glucose-Fall, 59 Tage nach der subcutanen Transplantation, N. 1292).
- Fig. 15. Fall von Galactoseinjektion. Spindelzellensarkom (starke Vergrößerung, Versuchsdauer 390 Tage, N. 2493).
- Fig. 16. Derselbe Fall. Silberpräparat.
- Fig. 17. Fall von Galactoseinjektion. Polymorphzelliges Sarkom (starke Vergrößerung, Versuchsdauer 504 Tage, N. 2861).
- Fig. 18. Derselbe Fall. Silberpräparat.

抄 録

濃厚葡萄糖液, 果糖液, Galactose 液の皮下注射に依る二十日鼠肉腫の生成實驗. 殊に纖維形成肉腫の組織發生に就て

瀧澤 延次郎

(癌研究所)

(昭和14年11月3日受付)

二十日鼠の皮下結締組織内に葡萄糖, 果糖, ガラクトーゼの25%水溶液を夫々連日又は隔日に連續注射することにより注射部位に何れも肉腫を發生し得た. 該肉腫は紡錘形細胞肉腫が多く, 一部に纖維肉腫, 多形細胞肉腫も發生し, 何れも移植可能である.

乳汁, 果汁等の食物に廣く含有せらるゝ蔗糖, 乳糖の加水分解によつて生ずる葡萄糖, 果糖, ガラクトーゼが其濃厚狀態に於て結締組織に作用する時は纖維芽細胞増殖, 纖維性肥厚, 纖維腫様増殖, 纖維肉腫様増殖を示し, 遂に紡錘形細胞肉腫を發生し得ることを確認せり.

Urinary Diagnosis of Cancer by using Albino-Salamander (Report I)

By

Hiroshi Nakamura, Jiro Tanaka and Yoshijiro Yohda

(Pathological Department of the Medical Division, Hokkaido Imperial University.

Director: *H. Ambo*)

(Received for Publication, November 6, 1939)

It has been known since *Allen, Swingle, Hogben and Winton* that when the extract of the hypophysis is injected into the frog, the melanophore expands and the skin turns black, the so-called "Pituitary-melanophore-reaction." No one to-day raises an objection against the fact that the reaction is due to the action of the hormone of the hypophysis, and there are some who even say that the hypophysis preparations of various kinds also show the positive reaction. It has been said that the hormone is secreted by the intermediate lobe in animals and that in man the anterior lobe together with the intermediate lobe are concerned in the process, but there are some other opinions regarding this.

On the other hand, it has been made clear that quinine, curalin, para-aldehyde, choline, acetylcholine, caffeine, nicotine, porphyrin, etc., have the similar action, and that the melanophore is not dilated by the hormone of the hypophysis alone. It has also been said that the melanophore activating substance, unlike the hormone of the hypophysis, shows no such actions as antidiuresis, increase of the blood pressure, uterine contraction, etc. but its nature and significance has not yet been made clear.

This melanophore reaction, however, is negative with the majority of the samples of blood, cerebrospinal and other body fluids and urine of a healthy man, but in the case of eclampsia the reaction appears strongly positive, and in cases of pregnancy, malignant chorionepithelioma, sarcoma of the testicle, and especially of cancer, a positive reaction is observed with the urine, thus producing a hope that this reaction may be employed for the clinical purpose.

The so-called "disturbance of equilibrium" which plays the most important rôle in the disposition for development or in the growth and enlarge-

ment of cancer cannot be overlooked, and some extraordinary hormone changes can be expected in the presence of cancer. The writers had been thinking that perhaps they could contribute something towards the diagnosis of cancer from this direction. Zondek, for instance, has proved the increase in the excretion of prolactin A in the urine of many cases of pregnancy and cancer, others have also histologically observed the so-called "pregnant cells" in the hypophysis of a case of pregnancy, and some others have reported a marked increase of main cells in a case of cancer.

In 1926 Sasaki and one of the writers, Nakamura, by cauterizing the hypophysis of *Hynobius lichenatus* Boulenger which abounds in this district, succeeded in producing and breeding the so-called "albino-salamander" whose melanophore was markedly shrank and which turned pale yellow, and at the same time reported that this is due to the absence of the hormone of the hypophysis. Last year (1938) Prof. Ambo happened to make a trip in the United States of America and found that this reaction was being applied for the diagnosis of cancer at the Memorial Hospital, New York, and advised the writers to pursue the investigation.

In the above-mentioned experiments performed by other workers normal frogs were chiefly used but in this case, as is well known, a large amount of the melanophore activating substance is found in the living body and the melanophore is considerably dilated and is sensitive to light and immediately becomes shrunk. Contrary to this, in the so-called "albino-salamander," whose hypophysis is cauterized, causing the melanophore to shrink very much and appear club-shaped, scarcely any effect by light was noticeable, and the melanophore began to dilate as soon as a small quantity of activating substance was injected and the skin turned black. This colour can be quite easily observed as it appears against the pale yellow skin. Therefore the results thus obtained are to the point both theoretically and practically.

When 0.2-0.3 cc of morning urine of a case of cancer is injected subcutaneously into the over-wintered albino-larva, the club-shaped melanophore immediately begins to dilate, and becomes stellate, then reticular in shape and the skin turns black, which can clearly be recognized by the naked eye. The writers applied "Melanophore-Pituitary reaction" to various cases of cancer and other tumours, pregnancy, disease of internal secretion, and inflammation, and obtained the following interesting results, which they desire to put down for the information to those interested in the subject.

The writers chose for their experiments two salamanders of strictly

the same colour. One of them was injected with 0.2-0.3 cc of morning urine and the other with the same amount of saline solution subcutaneously on the back and both were observed as to the colour change by the writers and others with the naked eye, the results being shown in the following table:

a) Cancer of the uterus.							
No.	Age Sex	Diagnosis	I. Exp.	II. Exp.	III. Exp.	IV. Exp.	Remarks
1	31, ♀	Cancer of the uterus metastasizing to lymphatic glands	12/VII	17/VII	29/VII	±	7/VII Abdominal total extirpation; radium-, roentgen-treatment
2	47, ♀	Cancer of the uterus	17/VII	4/VII	±		7/VII Radium-, roentgen-treatment after the total extirpation of the uterus
3	46, ♀	Cancer of the portio-vaginalis	17/VII	29/VII	±		Radical operation impossible, only radium-, roentgen-treatment
4	40, ♀	Cancer of the cervix metastasizing to the vagina	17/VII	—			7/VII Extensive abdominal extirpation of the uterus and radium-, roentgen-treatment
5	44, ♀	Cancer of the uterus	4/VII	±			
6	55, ♀	Cancer of the cervico-portionis	4/VII	±			Radical operation impossible, only radium-, roentgen-treatment
7	64, ♀	Carcinoma of the cervix	6/VII	±			Only roentgen-treatment
8	38, ♀	Cancer of the uterus (relapse)	6/VII	+			Radium-, roentgen-treatment after the scraping and cauterization
9	38, ♀	Cancer of the cervix	6/VII	+			29/VII Total extirpation; radium-, roentgen-treatment
10	42, ♀	Cancer of the cervix with the X. month pregnancy	6/VII	±			2/VII Total extirpation of the uterus after the Caesarean section
b) Cancer of the stomach.							
1	76, ♂	Cancer of the stomach	6/VII	+			
2	33, ♂	"	12/VII	±	15/VII	±	15/VII Exploratory laparotomy
3	63, ♂	"	12/VII	+	15/VII	+	
4	57, ♂	"	15/VII	±	17/VII	±	8/VII Exploratory laparotomy, metastasizing to the lymphatic glands
5	49, ♂	"	29/VII	±			26/VII Exploratory laparotomy, 1/VII
6	51, ♀	"	29/VII	—			23/VII Exploratory laparotomy, found cancerous peritonitis 30/VII
7	36, ♂	Cancer of the stomach with pyloric stenosis	29/VII	—			29/VII Operation, resection impossible. 3/VII (Gastroentero-anastomosis)
8	36, ♂	"	4/VII	±	6/VII	±	26/VII Operation, resection impossible
9	62, ♀	Cancer of the stomach	6/VII	±			5/VII Operation (Braun's anastomosis) resection impossible 14/VII
10	45, ♂	"	9/VII	±	12/VII	±	12/VII Exploratory laparotomy, metastasizing to the liver. 14/VII
11	49, ♀	"	30/VII	+	7/IX	+	
12	69, ♂	"	7/IX	±	17/IX	±	
13	57, ♂	"	8/IX	+			23/IX Dissection; cancer of the stomach (gland cell-cancer)
14	53, ♂	Cancer of the stomach with pyloric stenosis	28/IX	±			26/IX Only exploratory laparotomy, resection impossible
c) Other malignant tumours.							
1	32, ♂	Cancer of the rectum	12/VII	±	17/VII	±	29/VII
2	42, ♀	"	12/VII	±	29/VII	±	4/VII
3	31, ♂	"	4/IX	+			
4	65, ♂	Cancer of the esophagus	12/VII	±	15/VII	±	17/VII
5	63, ♂	"	9/VII	+	12/VII	±	29/VII
							29/VII Dissection; cancer of the esophagus (squamous-celled epithelioma) metastasizing to the liver

6	56, ±	Cancer of the maxilla	15/VII +	17/VII ±			
7	67, ±	"	8/IX +	27/IX +	28/IX -	(?)	
8	38, ±	Cancer of the mandible	27/IX ±	28/IX ±			
9	53, ±	Cancer of the tongue	29/VII ±	4/VIII ±	6/VIII ±		
10	49, ±	Cancer of the lung	17/IX +				
11	51, ±	Cancer of the peritoneum	6/VII +				
12	71, ±	"	30/VII ±	7/IX ±			
13	50, ±	Primary cancer of the liver	6/VII +				
14	48, ±	Cancer of the pancreas with pyloric stenosis	8/IX ±	28/IX ±			20/IX Cholecysto-gastrostomy
15	58, ±	Cancer of the breast metastasizing to the pharynx	6/VII ±				
16	62, ±	Cancer of the breast	8/IX +				6/IX Amputation mammae
17	51, ±	Cancer of the thyroid	8/IX ±				2/IX Thyroidectomy of the left-side
18	79, ±	Cancer of the pleura	12/VII indistinct	15/VII			1/IX † Dissection; (aleucaemic-lymphadenosis)
d) Sarcoma.							
1	38, ±	General sarcomatosis	8/IX +				9/IX † Dissection; (round cell-sarcoma)
2	41, ±	Sarcom of the maxilla	8/IX +				6/IX Exploratory operation, round cell-sarcoma
3	44, ±	Malignant lymphoma	8/IX ±				Roentgen-treatment 18/IX † Dissection; (Retrothel-sarcoma)
e) Disease of the internal secretion.							
1	±	Basedow's disease	9/VII ±	12/VII +			Before the operation
2	17, ±	"	8/IX +				"
3	54, ±	"	8/IX ±	28/IX ±			"
4	24, ±	"	9/VII -	12/VII -			2/VII Unilateral extirpation of the thyroid
5	22, ±	"	28/IX -				20/IX Partial extirpation of the thyroid
6	32, ±	"	27/IX -	28/IX -			25/IX "
f) Inflammation.							
1	±	Chronic gastritis	9/VII -	2/VII +	13/VII ±		
2	18, ±	Bronchial gland tuberculosis	6/VII -				
3	33, ±	Sero-fibrinous pleurisy	6/VII -				
4	23, ±	Tuberculous pleurisy with rib caries	9/VII -				19/VII Scraping and resecting of the rib
5	33, ±	Gallstone	6/VII -				
6	36, ±	Abscesse of the liver	8/IX +				30/VII Laparotomy, only puncture
7	30, ±	Gangrene of the lung	9/VII +	12/VII +	13/VII +		
8	73, ±	"	27/IX ±				22/IX Operation
9	41, ±	Raynaud's disease	8/IX ±				
10	35, ±	Sepsis	9/VII -	12/VII -			
11	49, ±	Tabes dorsalis	9/VII -				
12	41, ±	Acuterheumatism	8/IX -				
g) Pregnancy.							
1	34, ±	Pregnancy of IX. month (multipara)	23/VII ±	24/VII ±			
2	20, ±	Pregnancy of IX. month (primipara)	23/VII ±	24/VII ±			
3	29, ±	Pregnancy of X. month	23/VII +				
4	19, ±	Non-pregnant woman	23/VII -				
5	16, ±	"	23/VII -				

Among the results obtained in the domain of gynaecology, cases of cancers showed positive reaction. Two cases (Nos. 2 and 4) which were negative had been treated for a month with radium- and X-ray-irradiation

after the total extirpation of the uterus. Nos. 3, 6, 7, etc., in which the operation could not be performed, were clearly positive and Nos. 1 and 9 also showed positive reaction immediately after the operation.

12 out of 14 cases of stomach cancer were positive, though in some of them the reaction was slight. Two cases, Nos. 6 and 7, which were negative, were in severe cachexia and died immediately or two days after the exploratory laparotomy.

In 7 cases, Nos. 2, 4, 5, 8, 9, 10, and 14, which could not be operated on, the reaction was particularly clearly positive.

The reaction was positive in 3 cases of the cancer of the rectum after they were operated on, and the same reaction was observed in 2 cases of the cancer of the oesophagus before they underwent an operation, 2 cases of the cancer of the maxilla, 1 case each of the cancer of the mandible, of the tongue, and of the lung, 2 cases of the cancer of the peritoneum, 1 case of the primary cancer of the liver, 1 case of the cancer of the pancreas, 2 cases of the cancer of the breast, and 1 case of the cancer of the thyroid. The writers wish to mention here in addition that in 1 case which was clinically diagnosed as the cancer of the pleura, the reaction was negative. This case was later determined to be the aleucaemic lymphadenosis as the result of pathological examination.

The following are the results obtained with sarcoma case. No. 1 had general sarcomatosis and the urine was taken from the bladder at post-mortem examination. No. 3 was thought to be malignant lymphoma at clinical examination but was found to be retiothel sarcoma at post-mortem examination. The reaction in all these 3 cases were positive.

The next 6 cases were of the diseases of internal secretion, namely *Basedow's* disease. In 2 cases (Nos. 2 and 3) out of 3 the reaction was positive before the operation and negative in the 3 cases after the operation.

The next experiments were performed on 12 cases of inflammation. In 2 cases of the gangrene of the lung, 1 case each of the spontaneous gangrene and the abscess of the liver (disintegration was in a very advanced condition in all these cases), the reaction was only slightly positive. All the rest showed negative reaction.

In 3 cases of pregnancy (1, 9, 10 months) the reaction was positive and it was negative in non-pregnant controls.

As stated above, in the experiments employing the so-called "Albino-Salamander," the reaction was positive in pregnancy, *Basedow's* disease,

gangrene of the lung, abscess of the liver, etc., decay in the tissues in all these cases being in a very advanced condition. At the same time the reaction was, with a few exceptions, clearly positive in 41 cases of cancers of uterus, stomach, esophagus, rectum, and other sites, and in 3 cases of sarcoma. These results show that this is a simple and quick method for diagnosing cancer.

The salamanders employed in the present experiments, however, were in reality the so-called "over-wintered albino-larvae" and the amount of the urine injected was limited to 0.2-0.3 cc, consequently the melanophore activating substance in it was quite small in amount and the diffusion of melanophore may sometimes have been slight. The writers have a definite plan regarding the improvement of the method and are now investigating the nature of this reaction, and therefore they may be able to submit a further report in near future.

References

- 1) Allen, B. M., Biol. Bull., 32, 117 (1917). 2) Bayer, G., Endokrinol., 5, 249 (1930).
- 3) Ehrhardt, K., Münch. med. Wschr., 44, 1879 (1927). 4) Ehrhardt, K., Münch. med. Wschr., 76, 321 (1929). 5) Fukushima, K., Mitteil. d. Japan. Gesell. f. Gyn., 29, 435 (1934).
- 6) Hogben and Winton, Biochem. J., 16, 619 (1922). 7) Hogben and Winton, Proc. Roy. Soc., 93, 318 (1922). 8) Johres, A., Klin. Wschr., 13, 1269 (1934). 9) Kon-suloff, St., Klin. Wschr., 13, 776 (1934).
- 10) Loewe, S., et Ilison, M., Klin. Wschr., 4, 1692 (1925). 11) Nakamura, H., and Sasaki, M., Proc. of the III. Pan-Pacific Science Congress, Tokyo, 20 (1926). 12) Nakamura, H., and Sasaki, M., Annot. Zool. Jap. 16, 81 (1937).
- 13) Owen, Polanco and Prince, Amer. J. Can., 31, 613 (1937). 14) Rodewald, W., Z. Krebsforsch., 48, 161 et 165 (1938). 15) Swingle, W. W., J. Exp. Zool., 34, 119 (1921).
- 16) Trendelenburg, P., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 114, 255 (1926). 17) Umezawa, R., J. of Kinki Gyn., 18, 420 (1935). 18) van Dyke, H. B., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 114, 262 (1926).
- 19) Zondeck, B., Klin. Wschr., 9, 679 (1930). 20) Zondeck, B., et Krohn, H., Klin. Wschr., 10, 405 (1932).

要 旨

腦下垂體を摘出せる「白色サンショウウラ」による癌の尿診断

中 村 弘, 田 中 二 郎, 養 田 芳 次 郎

(北海道帝國大學醫學部病理學教室 主任: 安保教授)

(昭和14年11月6日受付)

妊娠或は悪性脈絡膜上皮腫、子癇、辜丸肉腫殊に精腫等の患者尿中に蛙の「メラノフォーレン」を黒變せしむる物質が存在することは既に知られた所である。此の現象

は所謂「腦下垂體メラノフォーレン反應」として腦下垂體後葉特にその中間部に由來するといはれてゐる。現今この反應を利用して妊娠或は癌腫の診斷の利用も散見せられてゐる。

著者の一人中村は嘗て「エゾサンショウウチ」の腦下垂體を燒灼してメラノフォーレンの著しく縮小し皮膚の黃白色を呈する所謂、「白色サンショウウチ」の發現飼育を報告したことがある。この白色「サンショウウチ」を用ふれば「メラノフォーレン」の相當擴大せる、且つ日光に敏感である正常蛙を使用せる場合に比し必ずや優秀なる成績が期待せらるゝことは理論的にも直ちに首肯し得る所である。

我々の用ひた「サンショウウチ」は所謂、越冬せる白色幼魚であるが、之に0.2～0.3 ccの被検尿注入により桿棒狀の「メラノフォーレン」は直ちに擴散、黒變を來たし、皮膚の黃白色に反映して肉眼的に判定は極めて容易であつた。今これを子宮癌、胃癌、食道癌、直腸癌、上下顎癌、舌癌、肺癌、肋腹膜癌、原發性肝癌、脾臓癌、乳癌等の癌腫41例、肉腫3例、亦對照として内分泌疾患、炎症性疾患、妊娠等23例の朝尿を用ひて該反應を検した。反應陰性のものは廣汎性に子宮全剝後「ラヂウム」、「レントゲン」の照射を行へる子宮癌2例、及び甚しき惡液質の爲に實驗直後死亡せる胃癌2例を除き他は何れも反應陽性を示した。而して妊娠、「バセドウ」氏病、細胞組織の破壊甚だしい肺壞疽、特發性脱疽、肝膿瘍等に陽性反應を示したものは云へ、其の成績は極めて良好で、本法は手軽な併かも敏速な尿診斷法として臨牀的にも推奨し得ることを認めたものである。

更に我々は此の改良方法に成案を得て居り、この作用を本態に於ても追究中である。是等はいづれ後の機會に報告する考へである。

Über die Fütterungsversuche mit 4'-Amino-2:3'-dimethyl-azoxybenzol bei weissen Ratten.¹⁾

Von

Naoaki Nagao

(Sasaki-Laboratorium, Tokio)

(Mit TAFELN X-XI)

(Eingegangen am 17. November, 1939)

Kurz nach der Feststellung von *Sasaki, Yoshida*²⁾ und *Nishiyama*³⁾, dass durch o-Aminoazotoluol (4'-Amino-2:3'-dimethylazobenzol) bei Ratten und Mäusen infolge der peroralen Einverleibung typischer Leberzellenkrebs zu erzeugen ist, untersuchte *Hashimoto*⁴⁾ auch in hiesigem Laboratorium den Abbau derselben Substanz im Tierkörper. Dadurch wurde festgestellt, dass o-Aminoazotoluol im Kaninchenorganismus⁵⁾ durch die perorale Darreichung teilweise einem reduktiven Abbau in der Azo-stellung unterliegt und das so gebildete p-Toluilendiamin diacetyliert im Harn ausgeschieden wird. Andererseits wurde auch von uns klargestellt, dass durch die Substituierung der Amino-gruppe des o-Aminoazotoluols mit Hydroxy-gruppe⁶⁾ (4'-Oxy-2:3'-dimethylazobenzol) die carcinogene Wirkung auf die Rattenleber verloren geht und auch die Wirkung auf die Harnblase augenfällig schwächer wird als die des o-Aminoazotoluols sowie des 2:3'-Dimethylazobenzols⁷⁾.

Ähnliche Beispiele wurden auch bei den Versuchen von englischen sowie amerikanischen Forschern gefunden. Das von *Cook* und *De Worms* synthetisierte 3-Hydroxy 20-

1) Ein Teil der Untersuchung wurde von *I. Otsuka* ausgeführt.

I. Otsuka, Gann 32, 231, 1938.

2) *T. Sasaki* und *T. Yoshida*, Virchows Arch. 295, 175, (1935).

T. Yoshida, Proc. Imp. Acad. Tokio, VIII, 464, (1932).

T. Yoshida, Transact. Jap. Path. Soc. 24, 523, (1934).

3) *Y. Nishiyama*, Gann 29, 285, (1935).

4) *T. Hashimoto*, Gann 29, 306, (1935).

5) Bei Kaninchen bis jetzt durch perorale Darreichung der Substanz kein Lebertumor, sondern eine annuläre Leberzirrhose.

T. Yoshida, Transact. Jap. Path. Soc. 25, 409, (1935).

T. Yoshida, Gann 29, 213, (1935).

6) *N. Nagao*, Gann 31, 335, (1937).

7) *I. Otsuka* und *N. Nagao*, Gann 30, 561, (1936).

methylcholanthren⁸, und dessen Methyl-ester⁹ konnten nämlich bei Mäusen im Gegensatz zu der intensiv carcinogenen Wirkung von Methylcholanthren keinen Hauttumor verursachen. Ebenso waren von *Fieser* und seinen Mitarbeitern synthetisiertes 4'-Hydroxy-3:4-benzpyren¹⁰ und dessen Ester bei Mäusen selbst nach 16 Monaten nicht imstande, einen Tumor hervorzurufen. In unserer vorigen Abhandlung⁶) machte *Sasaki* in seinem Geleitwort schon eine Bemerkung, dass man mit der Verallgemeinerung dieser aktivitätsvermindernden Wirkung der Hydroxygruppe recht vorsichtig sein soll. In der Tat sind durch die letzten Untersuchungen von *Fieser*¹¹), *Shear*¹²) sowie *Cook*¹³) mehrere Ergebnisse zu Tage gefördert, bei denen die Hydroxy-gruppe (oxydierte Derivate) nicht immer aktivitätsvermindernde Wirkung auf carcinogene Substanzen herbeiführt, sondern bisweilen sogar den nicht-carcinogenen Substanzen eine carcinogene Eigenschaft erteilt. So zum Beispiel sind unter den sauerstoffhaltigen Substanzen von der Methylcholanthren-reihe die 3-Hydroxy- und 3-Methoxy-verbindung betreffs der carcinogenen Eigenschaft negativ, während ihr 15-Hydroxy- und 15-Ketoderivat sich dagegen carcinogen wirksam erwiesen. Die 2-Hydroxy-, 2-Methoxy-, 11:14-Dicarboxy-, 11-Carboxy- und 14-Carboxy-verbindung wurden auch synthetisiert, aber über die biologische Wirkung derselben findet sich noch keine Veröffentlichung. Unter den Substanzen von der Benzpyren-reihe ist 4'-Methoxy-derivat schwach carcinogen im Gegensatz zu 4'-Hydroxy-derivat. Nach *Windaus* und *Raichle* ist 10-Acetyl-3:4-benzpyrene auch carcinogen. Unter den Substanzen von der Dibenanthracen-reihe sind die 9-Hydroxy- und 9-Acetoxy-verbindung im Gegensatz zum 9-Methoxy-derivat nicht carcinogen. Das von *Bachmann* und *Bradbury* synthetisierte und biologisch untersuchte 9:10-Dihydroxy-9:10-di-n-propyl-9:10-dihydro-1:2:5:6-dibenanthracen soll carcinogen sein. Die Nachprüfung mit derselben Substanz von *Cook* führte aber zu negativem Resultat.

In den obengenannten Fällen waren die Muttersubstanzen stark carcinogen und ihre sauerstoffhaltigen Derivate entweder nicht carcinogen oder wenigstens schwächer wirksam als die Muttersubstanz. Interessant ist es, dass bei den Derivaten der Benzanthracen-reihe sich die Sache ganz anders verhält. Eigentlich wirkt 1:2-Benzanthracen in bezug auf Krebserzeugung ganz negativ. Durch die Einführung der Hydroxy- oder Methoxy-gruppe in die 3- oder 10-Stellung gewannen die Derivate eine carcinogene Wirkung. So erwiesen sich das 3-Hydroxy-, 3-Methoxy-, 3-Methoxy-10-methyl-, 10-Methoxy-, 10-Hydroxy-methyl-, 10-Acetoxy-methyl- und 10-Carbomethoxymethyl-derivat carcinogen wirksam. Das 3-Hydroxy-10-methyl-, 3-Methoxy-10-äthyl und 3:10-Dimethoxy-derivat ebenso auch Benzoat und Stearat des 3-Hydroxy-1:2-Benzanthracens waren aber wirkungslos. Das 10-Hydroxy-, 10-Aldehyde-, 10-Carboxy-, 10- α -Hydroxyäthyl-, 9-Acetoxy-10-methyl-, 10-Acetoxy-9-methyl-, 7-Carboxy-10-methyl- und 7-Carbomethoxy-10-methyl-derivat wurden auch synthetisch dargestellt. Die Mitteilungen über deren Wirkungen aber stehen noch aus.

Da o-Aminoazotoluol, wie bereits erwähnt, in der Azo-stellung einem biochemischen Abbau unterliegt und andererseits die Einführung des Sauerstoff-Atoms in die carcinogene Substanz einen ausschlaggebenden Einfluss

8) *Cook, J. W.* und *De Worms, C. G. M.*, J. Chem. Soc. 59, 2561, (1937).

9) *Bachmann, W. E.*, *Cook, J. W.*, *Dansi, A.*, *De Worms, C. G. M.*, *Haslewood, G. A. D.*, *Hewett, C. L.* und *Robinson, A.*, Proc. Roy. Soc. B. 123, 343, (1937).

Cook, J. W., *Haslewood, G. A. D.*, *Hewett, C. L.*, *Hieger, I.*, *Kennaway, E. L.* und *Mayneord, W. V.*, Am. J. Canc. 29, 219, (1937).

10) *Fieser, L. F.*, *Hershberg, F. B.* und *Newmann, M. S.*, Amer. Chem. Soc. 57, 1509, (1935).

11) *Fieser, L. F.*, Am. J. Canc. 34, 37, (1938).

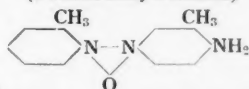
12) *Shear, M. J.*, Am. J. Canc. 36, 211, (1939); 33, 499, (1938).

13) *Cook, J. W.*, und *Kennaway, E. L.*, Am. J. Canc. 33, 50, (1938).

hat, wurde ein Azoxy-derivat des o-Aminoazotoluols auf Veranlassung unseres Chefs *Sasaki* neu synthetisiert und experimentell geprüft.

Beschreibung der Versuche.

Synthese des 4'-Amino-2:3'-dimethylazoxybenzols.
(o-Toluol-azoxy-o-toluidin)



(bearbeitet von *Tokuji Hashimoto*.)

Oxydation von 4'-Acetamino-2:3'-dimethylazobenzol.

10 g Acetaminodimethylazobenzol wurden in 400 ccm Eisessig unter Erwärmung aufgelöst, wie üblich mit 210 ccm 3%iger Wasserstoffsuperoxydlösung versetzt und im Wasserbad 2 Stunden auf 75–80° erwärmt. Nach dem Erkalten der Reaktionsmasse schieden sich 5 g gelbe Krystalle aus. Aus der Mutterlauge liessen sich noch 5.2 g rohe Substanz gewinnen. Die Ausbeute betrug mithin ca. 97% der Theorie.

Die aus verdünntem Alkohol umkrystallisierten, gelben Krystallnadeln schmolzen bei 149–150°. Die Substanz ist löslich in Aceton, Alkohol, Benzol und Essigester, unlöslich in Aether und Wasser.

3.835 mg, 3.425 mg Sbst. : 9.530 mg, 8.480 mg CO₂,

2.020 mg, 1.900 mg H₂O – 6.16 mg Sbst. : 0.77 ccm N (16°, 766 mm).

C₁₆H₁₇O₂N₃. Ber. C 67.81, H 6.05, N 14.84.

Gef. C 67.77, 67.53, H 5.89, 6.21, N 14.58.

26.26 mg Campher, 3.28 mg Sbst. Δ = 18° (n. Rast).

Gef. Mol. Gew. 277.6, Ber. f. C₁₆H₁₇O₂N₃ 283.1.

Entacetylierung: 5 g Oxydationsprodukt wurden in 50 ccm warmem Alkohol aufgelöst und mit 20 ccm konz. Salzsäure (D. 1.19) versetzt und $\frac{1}{2}$ Stunde unter Rückflusskühlung im Wasserbad gekocht. Nach und nach schieden sich schuppenförmige Krystalle aus. Das so gewonnene Chlorhydrat wog trocken 4.5 g. Aus der Mutterlauge liessen sich noch 0.2 g Chlorhydrat gewinnen. Die Ausbeute betrug somit 94% der Theorie.

Um die freie Base zu gewinnen, wurden 5 g Chlorhydrat in 200 ccm ca. 50%igem Alkohol unter gelinder Erwärmung aufgelöst. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit Natronlauge alkalisch gemacht, sodann in 700 ccm Eiswasser gegossen und die ausgeschiedenen orangegelben Krystalle abgesaugt. Die Substanz wog trocken 4.2 g. Die Ausbeute ist fast quantitativ.

Die reinen, aus verd. Alkohol umkrystallisierten, orangegelben schuppenförmigen Krystalle schmolzen bei 92–93°. Die Substanz ist leicht löslich in Aceton und Essigester, löslich in Alkohol, Aether und Benzol, fast unlöslich in Wasser.

2.930 mg, 3.335 mg Sbst. : 7.500 mg, 8.550 mg CO₂,

1.640 mg, 1.915 mg H₂O — 4.48 mg Sbst. : 0.69 ccm N (20°, 762 mm).

C₁₁H₁₅ON₃. Ber. C 69.65, H 6.27, N 17.42.

Gef. C 69.81, 69.92, H 6.26, 6.42, N 17.63.

31.50 mg Campher, 3.90 mg Sbst. α = 20° (n. Rast).

Gef. Mol. Gew. 247.7, Ber. f. C₁₄H₁₅ON₃ 241.1.

Tierversuche.

4'-Amino-2 : 3'-dimethylazoxybenzol wurde in Olivenöl warm aufgelöst, dann mit unpolierten Reiskörnern sorgfältig vermischt. Die Einverleibungsdosis wurde wie folgt vorgeschrieben :

a) 1 g Substanz wurde in 19 g Olivenöl aufgelöst, dann mit 980 g Reiskörnern vermischt. Das Futter enthielt also 0.1%ige Substanz.

b) 2 g Substanz wurden in 18 g Olivenöl aufgelöst, dann mit Reiskörnern vermischt ; mithin der Substanzgehalt 0.2%.

c) 4 g Substanz wurden in 16 g Olivenöl aufgelöst, dann mit Reiskörnern vermischt ; mithin der Substanzgehalt 0.4%.

Das so bereitete Reisfuttermischung wurde 38 weissen Ratten per os gegeben, unter täglichen Beigaben von Grünfutter in genügender Menge. Die Versuchstiere teilte man in zwei Gruppen ein. Bei der einen Gruppe wurden 8 Ratten ausschliesslich mit „a“ ernährt. Bei der anderen Gruppe wurden 10 Ratten anfangs mit „a“, nach 90 Tagen mit „b“, und nach weiteren 60 Tagen mit „c“, ausserdem 20 Ratten anfangs mit „b“, nach 55 oder 78 Tagen mit „c“ ernährt.

Die Versuchstiere frassen das Futter mit etwas geringerem Appetit wie die anderen Versuchsgruppen, magerten allmählich ab und wurden schwach, aber in diesem geschwächten Zustand lebten sie ziemlich lange. Bei der ersten Gruppe dauerte der Versuch bis auf 307, bei der zweiten bis auf 265 Tage.

Bei der ersten mit dem 0.1% Substanz enthaltenden Futter ernährten Gruppe zeigte die Leber makroskopisch nichts Besonderes. Sogar bei einem 307 Tage lang überlebten Fall erschien die Azinuszeichnung nur etwas mehr augenfälliger wie normal. Histologisch wurde bei den lang überlebten Fällen

(276, 303 und 307 Tage) nur sehr leichtgradige Wucherung der Gallengangsepithelien beobachtet.

Bei der zweiten Gruppe, bei der der Gehalt der Substanz im Futter bis auf 0.4% gesteigert wurde, nahm das Gewicht der Leber etwas zu und die Oberfläche derselben fing nach etwa 170 Tagen allmählich zu granulieren an. Bei drei Fällen (200, 265 und 265 Tage) wurde hochgradige lokale Stauung der Leber beobachtet. Bei den übrigen Fällen waren die Leber oft sehr blutreich. Bei Nr. 30 (265 Tage) war die distale Partie des linken accessorischen Lappens etwas angeschwollen und viel dunkelrötlicher als die anderen Leberlappen, als wenn hämorrhagisch infarziert, in der Tat aber bestand hochgradige lokale Stauung^{*)}. Ebenso veränderten sich bei Nr. 29 (265 Tage) die beiden accessorischen Lappen, und bei Nr. 19 (200 Tage) der rechte Lappen und ein Teil des linken Lappens.

Histologisch zeigte die Leber bei den innerhalb 165 Tage gestorbenen oder getöteten Fällen keine nennenswerte Veränderung, abgesehen davon, dass vereinzelt eine sehr geringfügige Hypertrophie der Leberzellen und die Wucherung der Gallengangsepithelien zu konstatieren waren. Bei den noch länger überlebten Fällen hypertrophierten die Leberzellen leichtgradig. Sie bildeten aber keinen adenomatösen Knoten, zeigten oft eine leichtgradige fettige oder vakuolige Degeneration.

Die Wucherung der Gallengangsepithelien war dagegen verhältnismässig deutlich. Die Zellen traten derart in Erscheinung, entweder dass 2-3 reihige Zellstränge fein netzartig oder baumartig verteilt in das Parenchym hineindringen, oder dass die Zellen ziemlich breite Bänder bildeten und dabei von mehreren Bindegewebsfasern begleitet wurden. Bei einigen Fällen (210, 225, 228, 229 und 232 Tage) waren die gewucherten Gallengangsepithelien mit kleinen Lumen versehen. Die gewucherten Gallengangsepithelien verbanden sich oft miteinander und teilten das Leberparenchym in Inseln, bei zwei Fällen (265 und 265 Tage) zeigten sie eine annulär Figur.

Es ist bemerkenswert, dass bei 6 Fällen unter 7 Ratten, die mehr als 232 Tage überlebt hatten, Thrombenbildung in der Lebervene bzw. Zentralvene konstatiert wurden. Die Thromben waren bald frisch, bald veraltet und organisiert (236 und 253 Tage), klein und wandständig und führten nicht zum völligen Verschluss des Gefässlumens. Die Leberzellen des benachbarten Teils der betreffenden Lebervene zeigten keine abweichende Veränderung, abgesehen von den oben genannten leichtgradigen Hypertrophien. Die

^{*)} siehe unten.

histologische Untersuchung des makroskopisch wie hämorrhagisch infarziert erscheinenden Leberabschnittes zeigte, dass keineswegs ein hämorrhagischer Infarkt sondern eine hochgradige lokale Stauung dort vorlag. Innerhalb der betreffenden Zone waren die Zentralvenen weit, mit Blut strotzend gefüllt. Die Kapillaren im Zentrum ebenso wie in der Peripherie erschienen ebenfalls weit. Die Struktur der Leber war völlig erhalten, nur dass die Leberzellbalken infolge der Kapillarstauung auseinander gedrängt erschienen. Die Zellbalken war aber nicht atrophisch, die Kerne der Zellen waren gleichmäßig gut gefärbt. Die Wände der erweiterten Zentralvenen waren nicht verdickt.

Versuchs-Nr.	Tier-Nr.	Geschlecht.	Versuchsdauer	Gesamtdosis d. Substanz in g.	Körpergewicht in g.		Gewicht d. Leber in g.	Hypertrophie d. Leberzellen	Wucherung d. Gallenganges-epithelien	Thrombenbildung in Lebervene	Lokale Stauung.
					Beginn	Ende					
1	42	♀	50	0.740	80	60	5.0				
2	57	♂	79	1.220	102	75	5.0				
3	52	♂	134	2.980	130	73	6.9				
4	54	♂	134	3.400	138	82	6.4				
5	63	♀	140	2.900	140	85	6.2				
6	66	♀	151	3.600	155	87	8.4				
7	*11	♀	158	1.300	100	90	5.9				
8	*12	♀	160	1.200	100	80	5.8				
9	*13	♂	165	1.500	120	100	8.5				
10	60	♂	165	3.460	125	70	6.1				
11	*6	♂	169	1.750	135	70	6.8		+		
12	*9	♂	171	2.000	100	125	11.4		+	+	
13	*2	♀	172	2.100	130	105	12.4				
14	59	♀	173	4.768	110	70	6.6	+	+		
15	46	♀	184	2.968	90	70			+		
16	61	♀	187	4.000	106	65	7.0				
17	65	♀	191	4.692	105	82	7.0		+		
18	47	♂	194	2.800	90	55	6.0				
19	64	♀	200	5.340	100	78	13.7	+	++	+	+
20	48	♀	210	2.708	95	66	6.5	+	++		
21	49	♂	225	3.800	95	82	8.3	+	+		
22	*8	♀	228	3.750	85	88	11.2	+	+		
23	51	♀	229	3.960	90	65	7.2		++		
24	*1	♂	232	4.250	110	90	10.5	+	++	+	
25	*7	♂	236	3.350	80	87	10.9			+	
26	50	♀	244	3.900	95	77	9.7		+		
27	*5	♀	253	4.750	110	90	12.0		+	+	
28	43	♂	265	4.404	95	72	11.7	++	++	+	
29	44	♂	265	4.480	88	75	11.4	+	++	+	+
30	45	♀	265	5.120	100	72	11.7	+	++	+	+

*) anfangs mit 0.1% Substanz enthaltendem Futter ernährt.

In den anderen Organen z. B. in der Lunge oder Niere wurde solche Thrombenbildung nicht gefunden.

Resultat der zweiten Versuchsreihe liess sich, wie folgt, tabellarisch zusammenstellen.

Solche Thrombenbildung in Lebervenen wurde bisher in diesem Laboratorium bei zahlreichen sowohl gleichzeitigen als auch früheren Versuchen mit verschiedenen Azo-Verbindungen, abgesehen von vereinzelt Fällen unter den Versuchen mit 4-Dimethylaminoazobenzol-arsinsäure-(4'), nicht beobachtet. Bei dem letztgenannten Versuche entstanden aber die Thromben stets an der Stelle, wo Nekrose direkt an der Lebervenenwand entstanden war. Die Thrombenbildung beim Versuch mit Azoxy-Verbindung war niemals von solchen nekrotischen Herden begleitet.

Die Schilddrüse zeigte auch bei langüberlebten Fällen mässige Veränderung. Die Follikel waren entrundet, unregelmässig gestaltet. Ihre Epithelienzellen wurden höher und kubisch, bisweilen zeigten sie leichtgradige papillöse Ausbuchtungen. Das Kolloid war verdünnt, oft ganz verschwunden.

Die anderen Organe, besonders Magen und Harnblase zeigten keine nennenswerte Veränderung.

Zusammenfassung.

4'-Amino-2:3'-dimethylazoxybenzol hat zwar die Organbezüglichkeit auf die Leber, aber nicht im Sinne der carcinogenen Wirkung. Die Einführung des Sauerstoffmoleküls in die Azo-stellung des o-Aminoazotoluols verursacht die Vernichtung der carcinogenen Wirkung desselben auf die Leber ebenso wie auf die Harnblase.

Eine eigenartige Thrombenbildung in der Lebervene und infolge dessen auch die hochgradige lokale Stauung der Leber wurden beobachtet, während nirgends in anderen Organen solche Thrombenbildung zu konstatieren war.

要 旨

大黒鼠に於ける 4'-Amino-2:3'-dimethylazoxybenzol

経口投與實驗に就て

長 尾 直 亮

(佐々木研究所)

(昭和14年11月17日受付)

佐々木研究所に於いて橋本は o-Aminoazotoluol の Azo の位置に酸素の入つた物質, 4'-Amino-2:3'-dimethylazoxybenzol を合成した。

次いで該物質を 0.1%, 0.2%, 0.4% の割合に含む玄米飼料を調製し、之を以て 38 頭の大黒鼠を飼育した。その中 8 頭は終始 0.1% 物質含有米を以て飼育し、實驗日数最長 307 日、30 頭は初、0.1% 物質含有米を以て飼育し、後、物質量を漸次増して 0.4% に至らしめ、その實驗日数最長 265 日である。

此實驗に於いては o-Aminoazotoluol 實驗と異り、肝臓癌を發生しない。單に軽度の肝細胞肥大と中等度の膽管上皮細胞増殖が見られたのみである。0.4% 物質含有米を與へた動物の 232 日以上生存した 7 例中 6 例に肝靜脈内に血栓が形成され、その中 3 例には限局性の高度の肝鬱血が見られた事は注目に値する。

要するに o-Aminoazotoluol の Azo の位置に酸素を添加するに肝臓に對する發癌性を著しく減弱する。異常なる現象としては他の臓器に見る能はず、特に肝臓に限局せる靜脈内血栓之に隨伴する限局性高度の鬱血ありし事である。

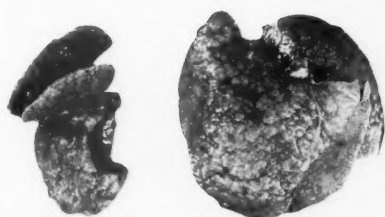


Abb. 1. (Nr. 27; 253 Tage).
Granulierung der Oberfläche der Leber.



Abb. 2. (Nr. 30; 265 Tage).
Leichtgradige Vergrößerung und Granulierung der Leber. Lokale Stauung in der distalen Partie des linken accessorischen Lappens.

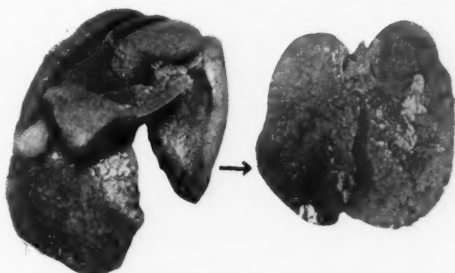


Abb. 3. (Nr. 30; 265 Tage).
Derselbe Fall, von hinten gesehen.

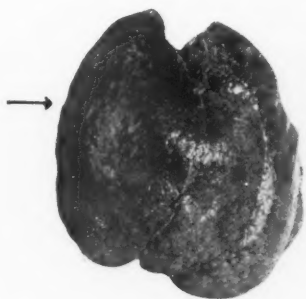


Abb. 4. (Nr. 19; 200 Tage).
Leichtgradige Vergrößerung und Granulierung der Leber. Lokale Stauung im linken Lappen.

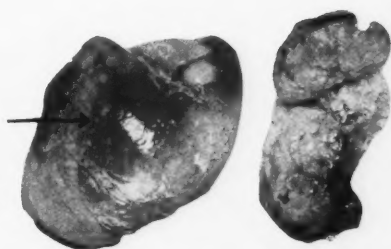


Abb. 5. (Nr. 29; 265 Tage).
Lokale Stauung in den beiden accessorischen Lappen.

Naoki Nagao: Über die Fütterungsversuche mit 4'-Amino-2:3'-dimethylazoxybenzol bei weissen Ratten.



Abb. 6. (Nr. 25; 236 Tage).
Frischer Thrombus in einer Lebervene.

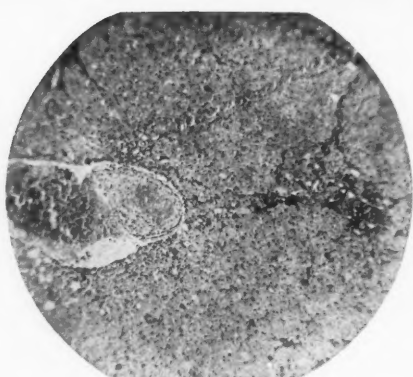


Abb. 7. (Nr. 24; 232 Tage).
Organisierter Thrombus.

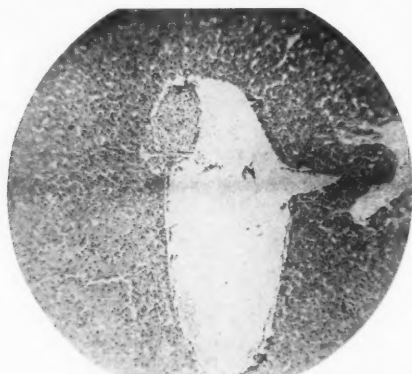


Abb. 8. (Nr. 27; 253 Tage).
Organisierter Thrombus.

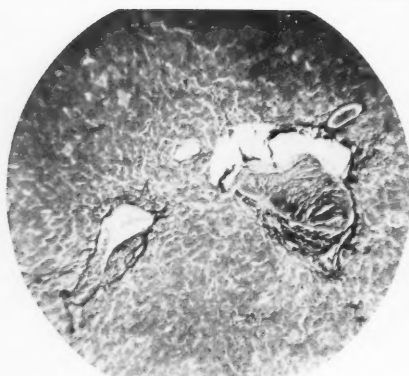


Abb. 9. (Nr. 25; 236 Tage).
Mallorysche Färbung. Thrombus in Lebervenen.



Abb. 10. (Nr. 24; 232 Tage).
Wucherung der Gallengangsepithelien mit kleinen Lumen.

Naoki Nagao: Über die Fütterungsversuche mit 4-Amino 2:3'-dimethylazoxybenzol
bei weissen Ratten

腫瘍発生と内分泌に関する實驗的研究

第二報

Prolan の肝癌発生に及ぼす影響

伊 東 祐 晴

(郡是病院研究室 指導 天野重安)

(圖版 XII)

(昭和 14 年 11 月 29 日受付)

緒 論

著者は第一報に於て、去勢せる一壯年婦人に肝癌発生せる一例に遭著し、該例の肝癌発生要約を究明すべく企圖し、先づ去勢の肝癌発生に及ぼす影響を知る可く、白鼠を用ひ、o-Amidoazotoluol 肝癌発生實驗を行ひ、去勢は、o-Amidoazotoluol 肝癌発生を著しく促進せしむることを報告せり。

更に著者は、前實驗に關連し、去勢後及び更年期後の婦人尿中に、排出増加が認めらるる Prolan の去勢及び非去勢動物の肝癌発生に及ぼす影響に就て、實驗を試みたるにより、其の成績を本編に於て述ぶることとせり。

B. Zondek u. Aschheim⁽³¹⁾(1931) は、妊婦尿中に腦下垂體前葉中の生殖腺刺激ホルモンと同様な作用を有する物質が、多量に存在することを發見し、其の物質を Prolan と命名せり。其の後、妊婦尿中のみならず、去勢婦人尿中、更年期及び更年期後婦人尿中、腫瘍殊に生殖器腫瘍(子宮癌、子宮筋腫、絨毛上皮腫、睾丸のテラトーム及び悪性腫瘍等)を有する患者尿中にも發見せられたり⁽³¹⁾⁽⁶⁾⁽⁵⁾⁽²⁾⁽¹¹⁾。然れども尿中の Prolan が、腦下垂體前葉ホルモン中の生殖腺刺激ホルモンと全く同一なるものなるや否やに就ては、學者間に論一定せず。Evans⁽⁷⁾(1932)及び B. Zondek⁽³¹⁾は、妊婦尿中の Prolan には、Prolan の作用を促進する一種の促進要素(補助要素)が缺除すこなし、Zondek はこの要素を Synprolan と稱せり。Synprolan は、腦下垂體前葉中には勿論、去勢婦人尿、更年期後婦人尿、子宮癌患者尿中には含有せらるるを云へり。更に Zondek は、妊婦尿中の Prolan を二種に即 Prolan A, Prolan B に區別し、前者を卵胞成熟ホルモン、後者を黃體形成ホルモンとせり。去勢婦人、更年期後婦人、癌患者尿中の Prolan は Prolan A とさる。Prolan を産出なす臓器に關しては、Zondek⁽³¹⁾(1935)は、腦下垂體なりとせし、更年期後及び去勢後婦人尿中に

Prolan の多く排出せらるる事實に對しては、卵巢機能の脱落又は卵巢切除の結果 Prolan が、尿中に排出なすものとせり。又癌患者尿中の Prolan 異常排出を、腦下垂體の癌の發育機轉に對する防禦反應とみなせり。之れに對し、村田⁽¹⁹⁾(昭和 8.)城戸⁽²⁰⁾(昭和 12.)其の他は、妊婦尿中の Prolan は、胎盤により産出せられ、腦下垂體に非ずと報告せり。*Hamburger*⁽¹¹⁾(1936)は睾丸癌の多數例に(17 例中 15 例に)尿中 Prolan の排出増加を證明し、胎盤或は脈絡膜腫と同様に、Prolan は、腫瘍より産出さるるものなりと云へり。*Dobrovalskaja-Zawadskaia et Zephiroff*⁽¹⁹⁾(1934)は二十日鼠の乳房に、*Lewis*⁽¹⁷⁾(1935)は黑人婦人の脂肪腫に於て、腦下垂體性發情ホルモンを證明せり。

腦下垂體前葉ホルモン及び Prolan の腫瘍發育に關する研究を文獻に求むるに、*H. Zondek, B. Zondek u. Hartoch*⁽³²⁾(1932)は *Ehrlich* 系癌移植實驗を行ひ、Prolan は、癌發育を著しく抑制すと報告す。尙人體に於ても、Prolan は、惡性腫瘍に好影響ありとなし。*D. Engel*⁽⁸⁾(1935)は腦下垂體性發情ホルモン (*Präpitan*) に *Ehrlich* 素腺癌發育抑制作用を認め、*Stockel*⁽²⁵⁾(1935)は、子宮頸管癌の 11 例に *Pregnyl* を注射し、癌に結締織増殖を證明し、*Pregnyl* の癌發育抑制作用を認めたり。佐藤⁽²⁹⁾(昭和 13.)は前葉ホルモン (*Praehormon*) 注射により二十日鼠癌發育の抑制さるるを認めたり。同様の事實は、其の他の多くの學者⁽²⁰⁾ ⁽²⁶⁾ ⁽⁴⁾ ⁽¹⁸⁾により確認せられたり。此際用ひらるるホルモン量は、多量なるを要すとせらるる⁽¹⁵⁾ ⁽⁹⁾ ⁽¹⁰⁾ ⁽²¹⁾。*Reiss*⁽²⁴⁾(1935)は Prolan の腫瘍發育抑制作用を Prolan による、腫瘍組織に於ける乳酸蓄積増加に歸せしめんとせり。然るに、林⁽¹³⁾(昭和 6.)は、腦下垂體前葉エキス (*Praehorm*) は侵植腫瘍發育を促進すると報告せり。

腦下垂體前葉ホルモンと腫瘍發生に關する實驗報告を文獻に求むるに、*Sciensinski*⁽²⁷⁾(1932)、*Julius*⁽¹⁴⁾(1935)等は、前葉ホルモンは、タール癌發生に何等の影響なしと報じ、*Maurizio*⁽²²⁾(1934)は、Prolan の注射はタール癌の發生を増加せしむるも、それは生存期間延長による間接の影響なりとせり。*Zeldurst*⁽³³⁾(1935)は二十日鼠のタール癌發生實驗にて *Evans* の發育ホルモンは、抑制的に、Prolan は、促進的に作用すと報告せり。*Vasilicedis*⁽³⁰⁾(1934)は、腦下垂體のエーテル浸出液は、二十日鼠タール癌發生を抑制するも、それは腦下垂體浸出液獨特の作用にあらずして、他の臟器にも同様の作用ありとみなせり。*Karl Katz*⁽¹⁶⁾(1937)は、二十日鼠を用ひ、タール癌發生に對する Prolan の影響を實驗し、非去勢二十日鼠、去勢二十日鼠ともに癌發生を抑制なすことを認め、この際 Prolan は癌形成細胞を浸害なすものと説明せ

り。然るにこれに反して、*Borza u. Mully*⁽³⁾ (1926) は、腦下垂體前葉ホルモン (Glanduantrin) は、二十日鼠タール癌發生を稍々促進すこ報告せり。最近佐藤⁽²⁸⁾ (昭和 13.) は腦下垂體前葉ホルモン (Praehormon) を用ひ、二十日鼠タール癌發生の促進せらるるを認めたり。*J. Hofbauer*⁽¹²⁾ (1930) は、海狸の仔に前葉浸出液を注射し、子宮頸の上皮の増生を認めたり。最近 *Pierson*⁽²³⁾ (1937) は、Prolan を長期家兎に注射し、其の子宮に腫瘍乃至腺様増生を惹起せしめたり。

扱て、*o*-Amidoazotoluol 肝癌發生時に於て、去勢が高度の發癌促進作用あることを確認せる余は、茲に Prolan を使用するこによりて、去勢及非去勢動物の肝癌發生様式が如何に支配せらるる哉を詳かにせんこ試みたり。何となれば、肝臓の如き凡そ性内分泌腺と直接關係を有せずこ思考せらるる内臓が、去勢によりて發癌性の高度促進を受ける事よりすれば、既に性内分泌腺の機能と一定關係に立つこは、最早否定し得ざるこなれども、更にこれを確實にする爲、高位なる性内分泌腺の機能を代表するこ目すべき Prolan の作用を觀察するこさせり。而て Prolan が果して顯著なる作用を呈するこを確認し得たるが故にこれを以て、余は肝癌發生時に際して、明かに全身素因の一つこ目すべき雌性ホルモンが、主要なる因子たり得べきこを述べ、茲に大方の批判を得んこを期する次第なり。

實驗方法及び實驗成績

實驗方法

本實驗の爲、白鼠 128 疋を選び次の如き 4 群に分つ。

第一群として、體重 100 g 以上の雌性白鼠 24 疋を選定し、腹部を嚴重消毒し、エーテル麻酔のものに、正中線にて腹壁を縦切開し、兩側卵巢を剔出す。手術後約一週間にて、手術による衰弱の恢復なすを待ち、後述の方法にて、*o*-Amidoazotoluol を投與するこ共に、Prolan (Bayer 會社製) を 1 疋に就て 2-5 R. E. づつ (體重増加するこ共に増量す) 三日に一回注射す。

第二群は、第一群の對照として、白鼠 21 疋を第一群と同様に去勢し、*o*-Amidoazotoluol を投與す。

第三群は、雌性白鼠 56 疋を用ひ、第一群と同様に *o*-Amidoazotoluol 投與と同時に Prolan 注射を施す。

第四群は、對照群として、雌性白鼠 27 疋を用ひ *o*-Amidoazotoluol のみ投與す。

是等 4 群を通じ、*o*-Amidoazotoluol 投與方法は、玄米 98 g に 2.5% の *o*-Amidoazotoluol オレフ油液 2 g を添加せるものを 60 日與へ、其の後は、*o*-Amidoazotoluol

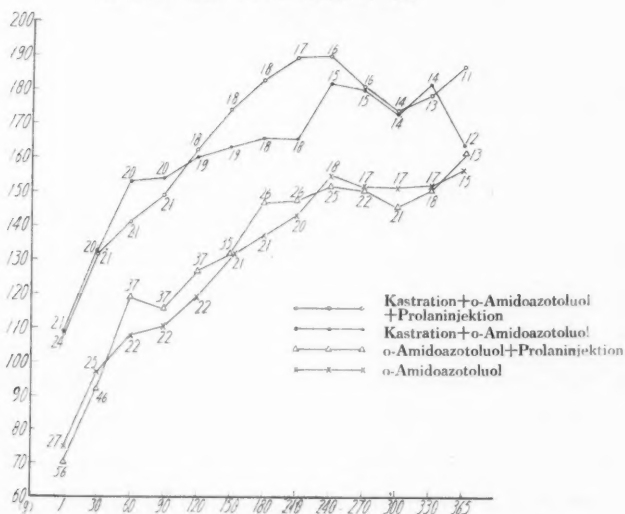
の分量を倍量に増加せる玄米を以て250日飼育す。此の際白鼠の o-Amidoazotoluol 攝取量を知る爲に毎日投與せる玄米量を、食ひ残せる玄米量を計量す。外に週二回野菜を投與す。尙屠殺前55日は發癌劑投與を中止す。

斯くの如き條件にて、飼育せる白鼠は、發育狀態の觀察を嚴にし、實驗開始より365日にて屠殺し、體重、臟器重量を測定し、内臓の組織的檢索を行ふ。

實驗成績

飼育實驗開始後365日の期に於て、生殘せる白鼠數は、第一群(去勢+o-Amidoazotoluol+Prolan)は11匹(46%)、第二群(去勢+o-Amidoazotoluol)12匹(57%)、第三群(o-Amidoazotoluol+Prolan)13匹(23%)、第四群(對照群)15匹(55%)にて、第三群最も死亡率高く、第二群最も死亡率少し、一匹の動物の攝取せる o-Amidoazotoluol の平均量は、第一群は2512mg、第二群2532mg、第三群2212mg、第四群2028mgなり。第一群の攝取量は第二群の o-Amidoazotoluol 攝取量と大差なく、第三群、第四群と比し、多量なるは、も各群とも體重は略々同一なりしも、去勢群(第一群、第二群)は、去勢條件として、體重100g以上に達する日子30日を放置せる故に、愈々飼養實驗を開始せる期に於て、既に體重増加し、玄米攝食量も増加せるによる可し。尙各群の o-Amidoazotoluol 攝取量の體重比は略々等し。各群の發癌攝取量の差異

第1圖 各群「ラッテ」の發育度平均圖



註。横軸は日數、縦軸は體重、曲線上の數字は體重測定時の生存「ラッテ」數を表す。

は、後述の肝臓所見に明なる如く、肝癌発生率を支配する決定因子たり得ざるものなりと見做し得る。

全身發育を觀察するに、前述の如く各群とも、もゝ體重略々同一なりしも、第一群及び第二群の二群は、去勢條件として體重 100 g 以上に達するまで 30 日を放置せる

第 1 表

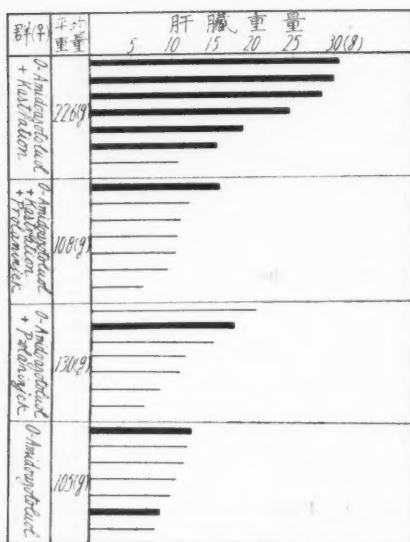
群	番 號	體 重	肝 臓			
			重 さ	結節性増生	腺 腫	癌 腫
Kastration + o-Amidoazotoluol + Prolaminjek.	25	116	15.8	+	+	++ 1.5 cm
	5	186	12.0	+	+	—
	6	156	11.0	+	—	—
	39	182	10.8	—	—	—
	15	220	10.5	+	—	—
	17	174	9.5	—	—	—
	2	176	6.3	±	—	—
	平均	173	平均 10.8	實數比 $\frac{5}{7}$	$\frac{2}{7}$	$\frac{1}{7}$
o-Amidoazotoluol + Prolaminjek.	4	169	20.4	+	—	—
	24	190	17.4	+	+	+ 2 cm
	23	192	15.0	+	—	—
	3	146	11.7	+	+	—
	15	178	11.0	+	—	—
	19	106	8.6	+	—	—
	22	110	6.9	±	—	—
	平均	155	平均 13.0	實數比 $\frac{6}{7}$	$\frac{2}{7}$	$\frac{1}{7}$
Kastration + o-Amidoazotoluol	14	129	30.5	+	+	+++ 1.5 cm
	7	152	29.7	+	+	+++ 3 cm
	3	180	28.5	+	+	+++ 3 cm
	15	152	24.7	+	+	++ 3.5 cm
	10	204	18.7	+	+	+++ 2 cm
	9	90	15.2	+	+	+++ 2 cm
	2	150	10.7	+	+	—
	平均	151	平均 22.6	實數比 $\frac{7}{7}$	$\frac{7}{7}$	$\frac{6}{7}$
o-Amidoazotoluol	15	142	12.5	+	+	+ 1 cm
	3	180	12.0	+	—	—
	13	152	11.5	+	+	—
	12	170	10.7	+	—	—
	28	161	10.0	+	—	—
	16	104	8.6	+	+	+ 1 cm
	11	126	8.0	+	—	—
	平均	148	平均 10.5	實數比 $\frac{7}{7}$	$\frac{3}{7}$	$\frac{2}{7}$

註. 癌腫の項に於ける(+)は癌腫 1 ヶ(++)は 2 ヶ(+++)は 3 ヶ以上を表し、數字は癌腫の最大直徑を表す。

故に飼育實驗を開始せる期に於て、既に第三群、第四群との間に 30-40 g の體重差を生ぜり。爾後の體重増加率を比較するに、第一群が最も良く、第四群(對照群)が最も悪し。各群とも第 240 日の體重が最高を示し、其れ以後次第に減少し、第 300 日以後は再び増加せり。前者の體重減少は、發癌剤による肝變化の進行により、後者の増加は、第 310 日より發癌剤投與を中止せるによるものと考へらる可し。(第 1 圖参照)

本報告の範圍に於ては、各群とも各 7 匹を屠殺し(他は生殘せしめて觀察を續行)比較對照せる成績は次の如し。

第 2 圖 各群肝重量圖



註。太線は癌發生を表す。

第二群最も肝癌發生率高く、而も大小腫瘍汎發群生せり。爾他の群に於ては、第一群の一例を除き各例とも一個發生し、且該腫瘍は小なり。肝癌發生は第一群、第三群即 Prolan を注射せし群に於て對照群と比し弱く、殊に第一群と第二群とを比較するに於て最も此の關係を顯著に窺ひ得る。即 Prolan 注射は、去勢動物に於ける肝癌の好發の礎地を失はしめ、恰も非去勢動物と同様の條件に齎し得らるるまことの顯著なる作用を示し居れり。

脾臓、腎臓其の他の所見(第 2 表参照)、脾臓の平均重量は第二群最も重く、他は大差なし、腎臓に於ては各群とも大差なし、子宮は、去勢群に於て全例とも萎縮し、絲

肝癌所見(第 1 表、第 2 圖及び附圖参照)肝臓重量は、第二群最も重く、最大 30.5 g, 最小 10.7 g, 平均 22.6 g を示し、第二位は、第三群にして最大 20.4 g, 最小 6.9 g, 平均 13.0 g を示し、第三位は、第一群にして最大 15.8 g, 最小 6.3 g, 平均 10.8 g を示し、第四群は最も軽く、最大 12.5 g, 最小 8.0 g, 平均 10.5 g を示す。肝臓重量對體重比は次の順位となる。第二群(0.149) > 第三群(0.083) > 第四群(0.070) > 第一群(0.062), 即第一群が最小にして、第二群最大なり。肝癌發生狀態を觀るに、第一群 1 例(14%) 第二群 6 例(85%) 第三群 1 例(14%), 第四群 2 例(28%) を示し、

状さなれるも、第三群の子宮は2例に於て水腫様を呈し肥大せり。又去勢群の腹腔には、子宮を圍繞し、甚だしき脂肪沈著を認む。尙分泌腺の記載は後報に譲るこゝさすべし。

次に本成績は、發癌剤添加飼育開始 365 日目に動物を屠殺して觀察し得たるこゝころなれ共、此期に到る迄に斃

死せる動物に就て、肝癌發生狀態を観れば次の如し。
即肝癌發生率は、第一群、第三群即 Prolan を注射せし群に於て、第二群、第四群に比し甚だ少く、Prolan の肝癌發生抑制作用が認めらる。此の關係は、365 日以後に於て、屠殺せし動物例に於けると同様なり。

第 2 表

群	例數	脾臓	腎臓
Kastration I) +o-Amidoazotoluol + Prolan	7	0.7	1.5
Kastration II) +o-Amidoazotoluol	7	1.4	1.6
III) o-Amidoazotoluol + Prolan	7	0.9	1.5
IV) o-Amidoazotoluol	7	0.6	1.4

第 3 表

群	365 日以前 に斃死せる 動物數	癌 腫
Kastration I) +o-Amidoazotoluol + Prolan	13(54%)	1(7.7%)
Kastration II) +o-Amidoazotoluol	9(43%)	2(22.2%)
III) Prolan +o-Amidoazotoluol	43(77%)	4(9.3%)
IV) o-Amidoazotoluol	12(45%)	2(16.6%)

考 察

余の實驗に於ては、先づ雌性動物の去勢が發癌剤による肝癌發生を大いに促進せしむることを確認し、(第一報癌三十三年第六號)、これと同時に實驗を開始し、同一條件のもとにて、Prolan の注射を續行するに於ては、この去勢による條件が除去せしめらるることを示せり。又非去勢動物に於ても、Prolan は、肝癌發生を促進せしめざるのみならず、寧ろ僅かに抑制の徴を示しをれり。

前者即去勢動物に於て、肝癌が容易に好發せしめらるることを卵巢機能の缺如による現象と目するにすれば、Prolan はこの 卵巢缺損條件を、少くとも肝癌發生要約に於ては、十分に補充し得たるものと言ひ得らるべし。勿論、一般去勢動物同様、余の場合に於ても、腔粘膜の角化現象の週期的變化は缺如し、子宮は絲の如く萎小し居りて、Prolan の注射を行ふに雖も腔粘膜の角化現象の週期的變化を來さず且又子宮の萎小をも防止し得ざるが故に、子宮の機能及び腔粘膜角化現象に關する限りに於て、Prolan は卵巢機能を代償するものに非ず、又卵巢ホルモンの機能をも代償し得ずと稱して可なり。

かく觀する時は、卵巢剔除によりて肝癌發生が大いに促進せらるる所以は、卵巢の

子宮に及ぼすホルモン要約(A)を失はしむることよりも、寧ろこれとは別に今一つの卵巣の全身新陳代謝に及ぼすところの作用(B)を喪失せしめ、此處に生ずるところの去勢的條件が肝癌發生を促進し得たるものなりと解し得らるべし(第一報の成績に對する解釋)。而て Prolan はこの(B)なる作用即卵巣の全身新陳代謝に及ぼす缺陷症狀を比較的良好に挽回することによりて、去勢の肝癌發生の促進現象を制止するものと解することを得べし。而て、此の程度の解釋は何等臆説を含まず、最も簡單なる程度の實驗成績の理解なりと云はるべし。

然るに今一度歩を進め、Prolan の全身新陳代謝に及ぼす影響とは、何物なりやと問ふに、この解答は從來の Prolan に關する研究に徴して、臆説を含むこと多く、極めて錯雜せるものなりと云ふの外なし。

余の場合、去勢動物は非去勢動物に比して脂肪織の發育強く、恰も人類に於けるに一般なるものあり。然れども Prolan をこの去勢動物に注射せる場合にも、この脂肪沈着は減退せしめ得られざるが故に、Prolan の去勢時、異常脂肪代謝に對する影響は、假令これが存在するものなりとするも、著しきものは非すと謂ふを得べし。勿論一個の内分泌腺の缺陷は相聯繫して、數種の内分泌性新陳代謝異常を呈し來るものあるが故に、Prolan が是等の多くの複雑せる代謝異常を全面的に挽回することと解することが不可能なりとするも、これは敢て Prolan の能力を否定するものには非ず。就中余の實驗成績に見らるる如く、肝癌の好發條件を喪失せしむる事實は、これ自體が Prolan の新しき性能を指示するものと云ふ可し。而て、此際若し、余が發癌劑として子宮癌を發生せしめ得る物質を使用せりせば、性ホルモンとしてこの Prolan は子宮自體の増生に深き關係を豫想し得らるるが故に、余が肝癌發生劑を使用することによりて、歸結し得たるが如き、(B)作用、即全身代謝に及ぼす變化群の想定を困難ならしむべし。

實際 Prolan が(B)作用の意味に於て、肝癌發生に關與することは、發癌劑の肝癌發生が、肝組織の腫瘍性新陳代謝異常の原因たり得る意味に於て、直接或は間接肝組織の新陳代謝に關與するものありと見做すべく、此事は肝臟の新陳代謝が既に性ホルモンの新陳代謝と共通せる因子を有することに外ならず。これ、曩に天野、富田⁽¹⁾(昭和13.)が、睾丸ホルモン注射ラッテに於て、*o*-Amidoazotoluol 肝癌發生が著しく促進せしめらるる自家の成績に據りて、想定せるところを、一般の論點に到達せるものと云ふを得べし。即、彼等に於ては、睾丸ホルモンの使用によりて、肝癌發生の著しき促進を見、余に於ては、Prolan によりて、何等肝癌發生の促進を見ざるのみな

らず、更に去勢雌獣の肝癌好発現象をば、完全に抑制し得たる意味に於て、肝(正常組織及び発癌剤使用時の肝組織)の新陳代謝が性ホルモンの作用と何等が重要な關聯を示すものと云ひ得らるべし。

余は、本成績によりて論じ得らるる最小限度の主張を成すと共に、Prolan に関する先人の業績に就ては、緒論に掲げたる程度に於て注意を喚起するに止め、今暫く、強いて余の成績を彼等の所見によつて解釋することを試みず、今後の詳報の機に於て是等の補遺をなすこととすべし。

尙實驗群の個々の發育狀態に就ては、既に記載を試みたれば、繰返す要を認めず思考するものなれども、第一群第二群の動物は去勢を行ふ關係上、第三群、第四群の動物(同系統の動物なり)に比して、約30日を遅れて發癌剤の投與を行ふこととなり、發育表には相當の相違あるかの如き關係を示したり。而て、前2群はその發育程度に比例して食料を攝取し(勿論體重比の程度のことなり)、從つて發癌剤をも多く攝取せることとなりたること(第一報、本報)記載の如し。然し乍らこの程度の發育の相違、食物量の相違及發癌剤の相違が、發癌性に根本的に影響を有せざるものなることは、是等の條件に於て、殆ど同一の關係にある第一群、第二群が、Prolan を使用するにせざるもの相違のみによりて、全く發癌性を支配せられ、Prolan 使用群の發癌率が對照と殆ど一致することによりても十分理解し得らるべし、從つて單に、發育程度の多寡及び攝取食量の多少の相違を以て、癌發生速度が支配せらるることなすが如き素朴なる解釋は到底許容し難く、余の場合の如き飼養狀態より觀じて、此處に得たる發癌率の相違は明瞭に條件の質的相違に基因するものなりと解して妥當なりと信ず。

第4表

群(♀)	飼養開始期「ラッテ」數	365日後生存「ラッテ」數	365日にて屠殺「ラッテ」數	結節性增生	腺腫	癌腫
I) Kastration + o-Amidoazotoluol + Prolan	24	11(46%)	7	5	2	1(14%)
II) Kastration + o-Amidoazotoluol	21	12(57%)	7	7	7	6(85%)
III) o-Amidoazotoluol + Prolan	56	13(23%)	7	6	2	1(14%)
IV) o-Amidoazotoluol	27	15(55%)	7	7	3	2(28%)

結 論

雌性白鼠に於て、Prolan 注射の o-Amidoazotoluol 肝癌發生に及ぼす態度を検する爲、去勢群と非去勢群を作り、o-Amidoazotoluol 投與飼育をなすとともに、

Prolan の注射を行ひ、365 日まで生存せる各 7 疋を選び屠殺し、肉眼的、組織學的検査を遂げたり。

其の成績を観るに、Prolan は、o-Amidoazotoluol 肝癌發生を抑制す、殊に去勢條件による高度の肝癌發生促進作用に抗して、對照と同程度に肝癌發生を抑制す。(第 4 表参照)

福軍にあたり京大醫學部天野助教授の御懇篤なる御指導御校閲を深謝す。

主要文獻

- 1) 天野, 富田, 癌, 32, 73, (昭和 13). 2) Baundler, Arch. Gynäk, 159, (1935). 3) Borza u. Mully, Virchows Arch. 262, 275, (1926). 4) Cannavo, Amer. J. Cancer, 19, 405, (1933).
- 5) De Fermo, Z. f. Krebsforsch, 40, 96, (1934). 6) D. Engel, Med. Kl. 26, 1790, (1930).
- 7) Evons, Amer. J. Physiol. 100, 141, (1932). 8) D. Engel, Z. f. Krebsforschung, 41, 281, (1935), 41, 488, (1935). 9) L. Grass, Z. f. Krebsforsch. 38, 289, (1932). 10) Gruh-zit, Arch. Pathol. 16, 303, (1933). 11) Hamburger, Acta Path. et Microb. 13, (1936).
- 12) Hofbauer, klin. Wschr. 9, 2188 u. 2153, (1930); 11, 1298, (1932). 13) 林, 腫瘍と内分泌. 熊本醫大病理學教室. 上巻 257, (昭和 6). 14) Julius, Acta brev. neerl. Physiol. 4, 74, (1935); zit. Z. f. Krebsforsch. 41, 103, (1935). 15) Kriesch u. Victoriz, Zbl. f. Gyna-kol, 58, 2370, (1934). 16) Karl Katz, Z. f. Krebsforsch. 45. 17) Lewis, Annal. Surg. 102, (1935). 18) Lustig u. Wachtel, Bischem. Z. 271, 345; 357, (1934). 19) 村田, 第 8 回日本醫學會特別講演. (昭和 8). 20) Moller, Frankf. Z. f. Pathol. 45, 168, (1933). 21) Mc Euen u. Thompson, Brit. J. exper. Path. 15, 2241, (1934). 22) Maurizio, Monit. astetric ginec. 5, 321, (1933); zit. Z. f. Krebsforsch. 40, Ref. 179, (1934). 23) Piersen, H., Z. f. Krebsforschung, 451, (1937). 24) Reiss, Harmonforsch. Urbau u. Schwanzberg, Wien, (1935). 25) Stockel, Z. f. Krebsforschung, 41, 292, (1935). 26) Savignoni, Rass Clin. 33, 349, (1933). 27) Sciensinski, Bull. internat. Acad. polan. Sci.; Cl. med. 1931, 225; zit. Z. f. Krebsfor. 40, 179, (1934). 28) 佐藤, 産婦人科紀要. 21, 1182, (昭和 13).
- 29) 城戸, 日本婦人科學會誌. 32, 1441, (昭和 12). 30) Vasilicedis, C. r. Soc. biol. 115, 124, (1934). 31) B. Zondek u. Aschheim, Die Hormon des ovariums u. des Hypophysen-vorderlappenhormons. 1 Auf. (1931). Ebenso; 2 Auf. (1935). 32) H. Zondek, B. Zondek u. Hartoch, klin. Wschrift, 11, 1785, (1932). 33) Zeldurst, Acta brev. neerl. Physiol. 4, 182, (1935); zit. Z. f. Krebsfor. 42, 78. (1935).

o-Amidoazotoluol-Gruppe.

o-Amidoazotoluol-Prolan-Gruppe.

Kastration-o-Amidoazotoluol-Prolan-Gruppe.

Kastration-o-Amidoazotoluol-Gruppe.



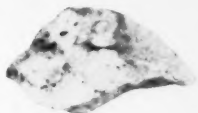
Nr. 15 (12.5)



Nr. 4 (20.4)



Nr. 25 (15.8)



Nr. 11 (30.5)



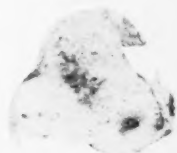
Nr. 3 (12)



Nr. 21 (17.4)



Nr. 5 (12.0)



Nr. 7 (29.7)



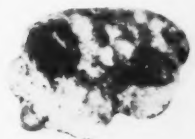
Nr. 13 (11.5)



Nr. 23 (15.0)



Nr. 6 (11.0)



Nr. 3 (28.5)



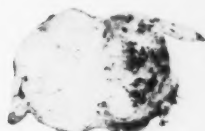
Nr. 12 (10.7)



Nr. 3 (11.7)



Nr. 39 (10.8)



Nr. 15 (21.7)



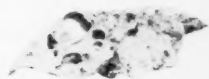
Nr. 28 (10.0)



Nr. 15 (11.0)



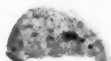
Nr. 15 (10.5)



Nr. 10 (18.7)



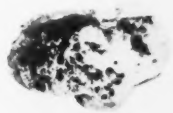
Nr. 16 (8.6)



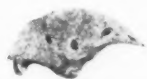
Nr. 19 (8.6)



Nr. 17 (9.5)



Nr. 9 (15.2)



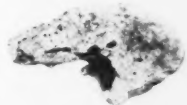
Nr. 11 (8.0)



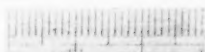
Nr. 22 (6.9)



Nr. 2 (6.3)

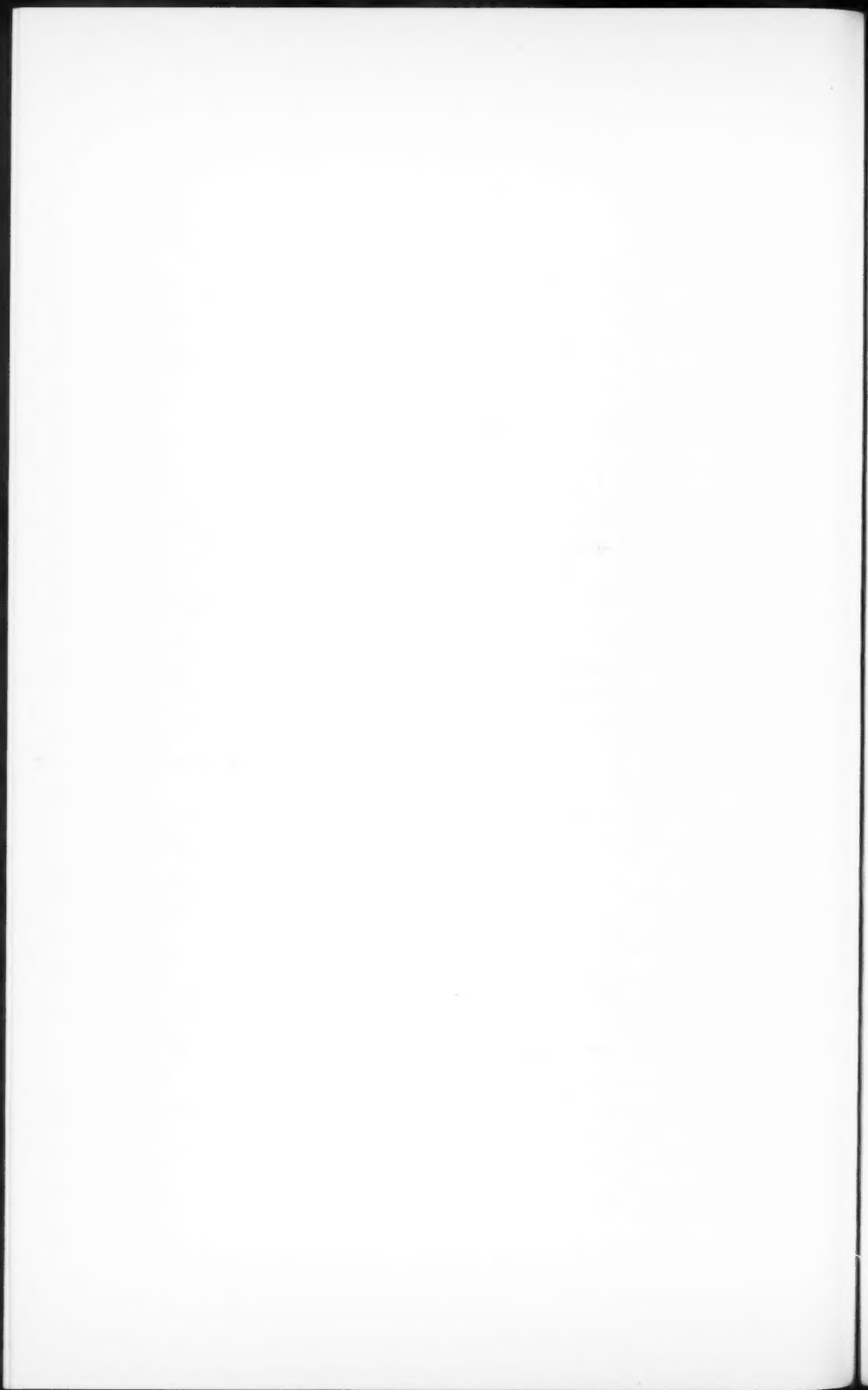


Nr. 2 (10.7)



Die makroskopischen Bilder von Schnittflächen der Leberlappen bei den einzelnen Gruppen.

Sukeharu Ito: Studien über Geschwulstentstehung und innere Sekretion. Mitteilung II.
Hepatomentstehung und Prolan.



Auszug

Studien über Geschwulstentstehung und innere Sekretion

Mitteilung II. Hepatomentstehung und Prolan

Von

Sukeharu Ito

Aus dem Laboratorium des Gunsei-Krankenhauses

(Leiter: Dr. S. Amano)

(TAFEL XII)

(Eingegangen am 29 November 1939)

In der I. Mitteilung berichtete der Verfasser bereits, dass im Verlaufe der o-Amidoazotoluol-Hepatomentstehung bei Ratten mit Ovarialkastration eine starke Neigung zu krebsiger Entartung nachweisbar war.

Wie hierbei schon erwähnt wurde, sucht der Verfasser den Wirkungsmodus des gonadotropen Hormon „Prolan“ auf die o-Amidoazotoluol-Hepatomentstehung zu studieren.

Für den Versuch benutzte ich diesmal 128 weibliche Ratten, die in 4 Versuchsgruppen geteilt wurden.

I. Gruppe, 24 Ratten über 100 g, nach der Ovarialkastration mit o-Amidoazotoluol gefüttert und mit Prolaninjektionen behandelt.

II. Gruppe, 21 Ratten über 100 g, nach der Ovarialkastration mit o-Amidoazotoluol wie die I. Gruppe behandelt.

III. Gruppe, 56 Ratten, mit o-Amidoazotoluolfütterung und Prolaninjektion wie die I. Gruppe, behandelt.

IV. Gruppe, 27 Ratten zur Kontrolle allein mit o-Amidoazotoluolfütterung behandelt.

Alle Ratten wurden zuerst 60 Tage mit unpoliertem geschältem Reis gefüttert, von dem 98 g mit 2 g 2,5%igem o-Amidoazotoluololivenöl vermischt wurde. Darauf wurden sie 250 Tage mit unpoliertem Reis gefüttert, indem man 98 g desselben mit 2 g 5%igem o-Amidoazotoluololivenöl vermischt. Nach 310 Tagen wurde die o-Amidoazotoluolfütterung unterbrochen.

Während der Dauer des Versuchs wurden jeden 3. Tag 2 bis 5 R. E. Prolan pro Ratte injiziert.

Die Gruppen der 365 Versuchstage überlebenden Ratten verhielten sich wie folgt:

	Anzahl zu Versuchsbeginn	365 Tage überlebend
I. Gruppe	24	11(46%)
II. Gruppe	21	12(57%)
III. Gruppe	56	13(23%)
IV. Gruppe	27	15(55%)

Je 7 Ratten wurden bei jeder Gruppe getötet und genauen makroskopischen so wie mikroskopischen Untersuchungen unterworfen. Die Klassifikation der Leber bei den einzelnen Versuchsgruppen ist aus untenstehender Tabelle zu ersehen.

Resultat Gruppe	Anzahl der Ratten		knotige Hyperplasie	Adenom	Hepatom
	bei Beginn	getötet nach 365 Tagen			
Kastration + o-Amidoazotoluol + Prolan	24	7	5 $\frac{5}{7}$	2 $\frac{2}{7}$	1 $\frac{1}{7}$ (14%)
Kastration + o-Amidoazotoluol	21	7	7 $\frac{7}{7}$	7 $\frac{7}{7}$	6 $\frac{6}{7}$ (85%)
o-Amidoazotoluol + Prolan	56	7	6 $\frac{6}{7}$	2 $\frac{2}{4}$	1 $\frac{1}{7}$ (14%)
o-Amidoazotoluol	27	7	7 $\frac{7}{7}$	3 $\frac{3}{7}$	2 $\frac{2}{7}$ (28%)

Hieraus geht hervor, dass bei weiblichen Ratten die Kastration deutlich die Hepatomentstehung beschleunigt. Prolan dagegen hemmt die Hepatomentstehung, besonders wird die befördernde Wirkung bei Kastration deutlich bis zu dem gleichen Grade wie bei der Kontrolle zurückgehalten.

Das Rattenwachstum der beiden Prolangruppen erwies sich günstiger als das der Kontrasttiere: am Ende des Versuchs liess die Kastrationsgruppe eine ziemlich deutliche Gewichtsabnahme erkennen.

Bei beiden Kastrationsgruppen zeigte sich ausgeprägte Uterussatrophie.

Auf Grund seiner Untersuchungsergebnisse meint der Verfasser, dass die Injektion von Prolan die Ausfallserscheinungen der Ovarialfunktion bei Kastration aufheben könne, welche eine Hepatomentstehung befördern, und dass ausserdem die Ersatzwirkung nicht die Ovarialfunktion, soweit Uterus und Vagina in Betracht kommen, betrifft, sondern für den Leberstoffwechsel, der an der Hepatomentstehung teilhat, von Wichtigkeit ist.

